HAL
open science

Infertilité : prise en charge en officine

Hugues Capet

To cite this version:

Hugues Capet. Infertilité : prise en charge en officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01993305

HAL Id: dumas-01993305

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01993305

Submitted on 24 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE U.F.R de Pharmacie

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue Publiquement le mardi 11 juillet 2017

Par **Hugues CAPET**

INFERTILITE : PRISE EN CHARGE EN OFFICINE

JURY:

Président et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

Membres : Madame Nadia EZZARZOURI, Docteur en pharmacie

Monsieur Youssef YOUNES, Docteur en pharmacie

Thèse n°3170

Remerciements

A mon directeur de thèse, Mr Jean-Marc Chillon, qui me fait l'honneur de présider mon jury ainsi que pour le temps consacré aux corrections et au suivi de cette thèse.

Aux membres de mon jury, Mme Nadia Ezzarzouri, et Mr Youssef Younes, docteurs en pharmacie. Merci de me faire l'honneur de votre présence au sein de mon jury et pour votre amitié sincère.

A ma mère, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui et pour le soutien qu'elle m'a toujours apporté.

A ma sœur, de m'avoir supporté et dont je suis fier.

A ma femme, pour l'amour qu'elle me porte, son soutien indéfectible et pour avoir toujours cru en moi.

Au futur petit Capet, qui se fait attendre bien sagement dans le ventre de sa maman.

A la Team family (Sarah, Amine, Kenza, Ahmed et Neila), pour votre présence, votre joie de vivre et vos encouragements.

Petit clin d'œil à Ahmed, mon informaticien personnel.

Table des matières

Abréviations *4*

Liste des figures *6*

Liste des tableaux *7*

Introduction *8*

I. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE. 9

A. CHEZ LA FEMME 9

1. Les organes génitaux internes. 9

2. L'ovogenèse et la folliculogenèse. 10

3. Synchronisme des cycles sexuels chez la femme. 13

4. Fécondation. 16

5. Développement embryonnaire et nidation. 16

B. CHEZ L'HOMME. 17

1. L'appareil génital masculin. 17

2. La spermatogenèse. 19

3. Le cycle spermatogénétique. 21

4. Contrôle de la spermatogénèse. 21

II. L'INFERTILITE. 22

A. DEFINITION. 22

B. EPIDEMIOLOGIE. 22

C. ETIOLOGIE. 22

1. Chez la femme. 22

2. Chez l'homme. 24

3. Traitement anticancéreux et infertilité. 25

D. BILAN D'INFERTILITE. 27

1. Chez la femme. 27

2. Chez l'homme. 33

3. Autres tests pour le couple. 39

III. L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION. 40

A. LE CADRE REGLEMENTAIRE. 40

B. LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE LA PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE. 40

1. Les rapports sexuels programmés. 40

2. L'insémination intra utérine. ... 41

3. La fécondation in vitro. ... 43

IV. STRATEGIE THERAPEUTIQUE. ... 54

A. CHOIX DE LA TECHNIQUE. ... 54

B. DEROULEMENT DE L'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION. ... 54

C. LA STIMULATION OVARIENNE. ... 55

D. LES PROTOCOLES COURANTS DE LA STIMULATION OVARIENNE EN CAS DE FECONDATION *IN VITRO*. ... 55

1. Protocoles agonistes longs. ... 55

2. Protocole agoniste court. ... 58

3. Protocole antagoniste. ... 59

4. Quelques contraintes physiologiques. ... 60

E. DECLENCHEMENT DE L'OVULATION. ... 61

F. SUPPORT DE LA PHASE LUTEALE. ... 62

V. LES TRAITEMENTS. ... 64

A. LES ANTI-OESTROGENES. ... 64

B. LES ANALOGUES DE LA GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE (GNRH). ... 64

1. Les agonistes de la GnRH. ... 65

2. Les antagonistes de GnRH. ... 66

C. LES GONADOTROPHINES HUMAINES. ... 66

1. FSH. ... 67

2. LH. ... 70

3. Association FSH et LH. ... 70

4. Activité mixte. ... 71

5. Association Menotropine et hCG. ... 71

D. LES GONADOTROPHINES CHORIONIQUES. ... 72

E. MEDICAMENTS DE LA PHASE LUTEALE. ... 73

1. La progestérone. ... 73

2. L'acide acétylsalicylique. ... 75

3. Héparine de bas poids moléculaire. ... 76

4. Autres médicaments. ... 76

F. SUIVI THERAPEUTIQUE. ... 78

G. PRISE EN CHARGE DES SHO. ... 78

H. REGLES DE DELIVRANCE. ... 79

VI. CONSEILS. ... 80

A. RECONSTITUTION DES FORMES « POUDRE ». 80
B. MODALITES D'ADMINISTRATION DES INJECTIONS PARENTERALES. 81
C. CONSERVATION. 83
1. Avant la première utilisation. 83
2. Après ouverture. 83
D. LE MATERIEL SUPPLEMENTAIRE A DELIVRER. 84
E. A SAVOIR LORS DE LA DELIVRANCE DES ORDONNANCES D'AMP. 85
1. Les analogues de la Gn-RH. 86
2. Gonadotrophines humaines. 86
3. Gonadotrophines Chorioniques. 86
4. Effets indésirables. 87
F. TABLEAUX RECAPITULATIF DES PRINCIPAUX TRAITEMENTS DE L'AMP. 87
Conclusion 96
Bibliographie. 97

Abréviations

AMH : Anti-mullerian hormone (Hormone anti-müllerienne).

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

AMP : Aide médicale à la procréation.

CECOS : Centre d'étude et conservation des œufs et du sperme humain.

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français.

DASRI : Déchet d'activité de soin à risque infectieux.

FIV : Fécondation in vitro.

FSH : Hormone folliculo-stimulante.

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone (Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaire).

GPA : Grossesse pour autrui.

HAS : Haute autorité de santé.

HBPM : Héparine de bas poids moléculaire.

hCG : Hormone gonadotrophine chorionique.

hMG : Gonadotrophine ménopausique humaine.

HSG : Hystérosalpingographie.

ICSI : Intracytoplasmic sperm injection.

IGF-BP : Insuline like growth factor-binding protein.

IIU : Insémination intra utérine.

IMSI : Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection.

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques.

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

IRSET : Institut de recherche de santé, environnement et travail.

IVG : Interruption volontaire de grossesse.

LH : Hormone lutéinisante.

Ovocyte I : Ovocyte primaire.

Ovocyte II : Ovocyte secondaire.

PPI : Pour préparation injectable.

r-FSH : Hormone folliculo-stimulante recombinante.

r-LH : Hormone lutéinisante recombinante.

SHO : Syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques.

Spermatocyte I : Spermatocyte primaire.

Spermatocyte II : Spermatocyte secondaire.

TSH : Thyroïd stimulating hormone (Thyréostimuline).

VEGF : Vascular endomethelial growth factor.

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la folliculogénèse au sein de l'ovaire.

Figure 2 : Les différentes positions du méat urétral dans l'hypospadias.

Figure 3 : Déroulement d'une insémination intra utérine.

Figure 4 : Déroulement de la ponction ovarienne.

Figure 5 : Déroulement de la FIV classique.

Figure 6 : Injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte sous contrôle microscopique lors de FIV ICSI et FIV IMSI.

Figure 7 : Développement embryonnaire de J1 à J5.

Figure 8 : Déroulement du transfert du ou des embryon(s).

Figure 9 : Protocole agoniste long (forme retard) : schéma thérapeutique.

Figure 10 : Protocole agoniste long (forme quotidienne) : schéma thérapeutique.

Figure 11 : Protocole agoniste court : schéma thérapeutique.

Figure 12 : Protocole antagoniste (doses multiples) : schéma thérapeutique.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Agents cytotoxiques classés en fonction de leur gonadotoxicité.

Tableau 2 : Contre-indications des gonadotrophines chorioniques.

Tableau 3 : Références des aiguilles nécessaires pour la reconstitution et l'injection absentes de certaines spécialités.

Introduction

De nos jours, on pense qu'il est possible pour chaque couple de choisir le moment d'avoir un enfant. Pourtant en France, il est estimé qu'un couple sur sept consulte parce qu'il rencontre des difficultés à concevoir un enfant. Les causes identifiées sont le mode de vie, l'environnement et le désir de grossesse chez la femme de plus en plus tardif.

Ces dernières décennies ont vu l'émergence d'un ensemble de nouvelles techniques avec l'apparition de l'aide médicale à la procréation (AMP). Celles-ci tentent de palier les difficultés rencontrées par des couples désireux de devenir parents. En effet, depuis la naissance du premier bébé, conçu par fécondation *in vitro* (FIV) en 1978, le nombre d'enfants nés après une AMP est estimé à plus de six millions. Aujourd'hui, en France les grossesses issues de l'AMP représentent 3 à 4 % des grossesses totale (rapport médical et scientifique de l'Agence de Biomédecine sur l'année 2012).

Les pharmaciens d'officines étant de plus en plus confrontés à des ordonnances d'infertilité, la réalisation de cette thèse sur la prise en charge de l'infertilité en officine répond à un réel besoin d'actualisation des connaissances dans un domaine quasi inconnu dans notre métier (absence de formation durant notre cursus universitaire sur ce sujet). Etant le dernier maillon d'une chaine de professionnels de santé en charge des patients infertiles, nous devons nous assurer de la bonne compréhension, utilisation et observance du traitement de la part des patients afin d'augmenter leurs chances de succès.

Pour répondre à cet objectif, cette thèse s'articulera sur 4 grands axes. Dans un premier temps les rappels anatomique et physiologique de l'appareil féminin et masculin seront traités. Ensuite, une approche de l'infertilité sera abordée, notamment avec toutes les étapes et techniques permettant le diagnostic. Puis nous nous intéresserons à l'AMP avec le panel complet des technologies actuelles adaptées à chaque cas. Enfin, pour finir, les traitements disponibles en pharmacie d'officine en rapport avec l'AMP ainsi que les conseils associés à leur délivrance seront décrits.

I. Rappel physiologique.

A. Chez la femme.

1. Les organes génitaux internes.

a) Les trompes utérines.

Les trompes utérines sont aussi appelées trompes de Fallope. Elles sont au nombre de 2 et sont situées de part et d'autre de l'utérus. Ce sont des formations tubulaires d'environ 12 cm de long qui relie chaque ovaire à l'utérus. Elles permettent de capter l'ovocyte au moment de l'ovulation et d'assurer le transport des spermatozoïdes jusqu'à l'ampoule où a lieu habituellement la fécondation. (1)

b) L'utérus.

L'utérus est situé dans le bassin, entre la vessie et le rectum. Il s'agit d'un organe musculaire, creux, de 7 à 8 cm de long, destiné à recevoir l'embryon, à permettre son développement et à l'expulser à la fin de la grossesse. Il est constitué d'un muscle, le myomètre, et d'une muqueuse, l'endomètre. Ce dernier est soumis à des variations hormonales durant le cycle ovarien. (1)

c) Le vagin.

Le vagin mesure 7 à 8 cm de long et 3 à 4 cm de large. Sa taille varie selon les femmes. Il permet l'écoulement du flux menstruel mais aussi, grâce à sa paroi souple et très extensible, les rapports sexuels et la sortie du bébé pendant l'accouchement. (1)

d) Les ovaires.

Les ovaires sont des organes pairs situés de part et d'autre de l'utérus. Ils ont la forme d'amandes et mesurent 4 cm de long et 2 cm de large.

Les ovaires ont une double fonction :

- une fonction endocrine : Ils synthétisent les hormones stéroïdes que sont les œstrogènes et la progestérone à partir de la puberté ;
- une fonction exocrine avec la production d'ovocytes.

Les ovaires sont constitués d'une zone corticale et d'une zone médullaire. Dans la zone corticale il est retrouvé les follicules ovariens à différents stades de différentiations et également le corps jaune qui est une forme de dégénérescence du follicule de De Graaf (follicule dominant) enfouies dans un tissu conjonctif très vascularisé, appelé stroma. Au centre de l'ovaire, dans un tissu conjonctif fibreux, se trouve la zone médullaire constituée de nerfs, de vaisseaux lymphatiques et de vaisseaux sanguins, assurant l'irrigation, l'immunité et l'épuration des déchets. (1) (2)

2. L'ovogenèse et la folliculogenèse.

Dans la zone corticale de l'ovaire se produit deux phénomènes concomitants : l'ovogenèse et la folliculogénèse.

a) L'ovogenèse.

L'ovogenèse est la transformation des cellules souche (ovogonie) en gamète femelle ou ovocyte secondaire (ovocyte II). Elle commence à partir de la 15ème semaine de la vie intra utérine et se termine au moment de l'ovulation, à chaque cycle, entre la puberté et la ménopause.

Les cellules germinales primitives subissent de multiples divisions mitotiques, puis elles se différencient en ovogonies (cellules diploïdes à 46 chromosomes). A partir du 3ème mois de développement *in utero*, les ovogonies entrent en division méiotique donnant naissance à des ovocytes de 1er ordre bloqués en prophase de la 1ère division de méiose (des cellules diploïdes à 46 chromosomes). Ces ovocytes primaires (ovocytes I) retournent immédiatement à l'état de repos. Par conséquent, à la naissance, les ovaires ont déjà leur réserve définitive d'ovocytes.

A la puberté, 36 à 38 heures avant l'ovulation, sous l'influence des pics de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), un ovocyte I reprend sa méiose. L'ovocyte I va alors achever sa première division méiotique. Cette division méiotique donne naissance à 2 cellules haploïdes (à 23 chromosomes) que sont le 1er globule polaire et l'ovocyte II. Cet ovocyte II débute immédiatement sa 2ème division de méiose, et reste bloqué à la métaphase de 2ème division.

Le nombre d'ovocytes I passe, *in utéro*, de 7 millions à son maximum au cours de la vie fœtale à 400 000 au moment de la puberté. Sur ces 400 000 ovocytes I, seulement 400 donneront des gamètes femelles lors des ovulations jusqu'à la ménopause. (3) Cette chute spectaculaire du nombre d'ovocytes dans les ovaires qui commence dès la vie fœtale et se poursuit jusqu'à la ménopause est liée au phénomène d'atrésie folliculaire (arrêt de développement et involution).

b) La folliculogénèse.

La folliculogénèse est l'ensemble des processus par lesquels un follicule primordial se développe pour atteindre l'ovulation (0,1%) ou régresse par apoptose (99,9%). Ce processus reprend à la puberté et est continu jusqu'à la ménopause.

Les stades de la folliculogenèse, qui se succèdent au cours de la phase folliculaire de chaque cycle menstruel, sont dans l'ordre le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire ou pré-antral, le follicule tertiaire ou antral et le follicule mûr.

♦ Le follicule primordial (40 µm).

C'est la structure cellulaire dans laquelle chaque ovocyte I est gardé à l'état de repos depuis la vie *in utero* et dont le stock définitif se constitue vers le 7ème mois de la vie intra utérine. Cet ovocyte de 1er ordre est entouré d'une seule couche de cellules folliculaires aplatie.

♦ Le follicule primaire (50 µm).

L'ovocyte I est entouré par une couche de cellules folliculaires actives de forme cubique. De plus il y a formation de la zone pellucide (matrice glycoprotéique) qui sépare l'ovocyte de sa couronne de cellules folliculaires cubiques.

- Le follicule secondaire ou pré-antral (180 µm).

L'ovocyte I est entouré par la zone pellucide qui la sépare de multiples couches de cellules folliculaires cubiques. Les cellules folliculaires sont entourées par une fine membrane appelée la membrane de Slavjanski elle même entourée par les cellules de la thèque interne.

- Le follicule tertiaire ou antral (follicule à cavité).

Sous l'influence de la FSH, les cellules de la granulosa sécrètent un liquide (le liquide folliculaire). Ce liquide crée par accumulation au centre du follicule une cavité (l'antrum). A l'intérieur d'un des pôles de la cavité, l'ovocyte I est retrouvé sous forme d'un cumulus (ou complexe cumulo-ovocytaire) entouré par la zone pellucide qui la sépare de quelques couches de cellules folliculaires (de la granulosa). Ces cellules forment autour de l'ovocyte une sorte de couronne appelée " la corona radiata ".

En périphérie du follicule antral il est retrouvé les mêmes structures histologiques que celles du follicule secondaire mais plus évoluées à savoir la membrane de Slavjanski, la thèque interne et la thèque externe.

- Le follicule mûr (jusqu'à 20mm).

Le follicule mûr est le follicule observé juste avant l'ovulation. Il est appelé également follicule de De Graaf et est composé des mêmes éléments décrits dans le follicule antral mais à un stade plus évolué. Durant les 5 premiers jours de la phase folliculaire s'opère dans l'ovaire une sélection d'un seul follicule parmi la cohorte des follicules en développement. Les follicules non sélectionnés rentrent alors dans un processus d'atrésie "involution" sous l'effet de l'inhibine sécrétée par le follicule dominant, et également l'effet du rétrocontrôle négatif des œstrogènes.

Le follicule dominant, en poursuivant son développement, augmente de volume, sa thèque est hyper-vascularisée et sa granulosa est très développée.

Au moment de l'ovulation le follicule mûr, qui a atteint une taille se situant entre 25 à 30 mm, éclate et libère dans la cavité péritonéale son complexe cumulo-ovocytaire. La corona radiata reste attachée à l'ovocyte après l'ovulation (figure 1).

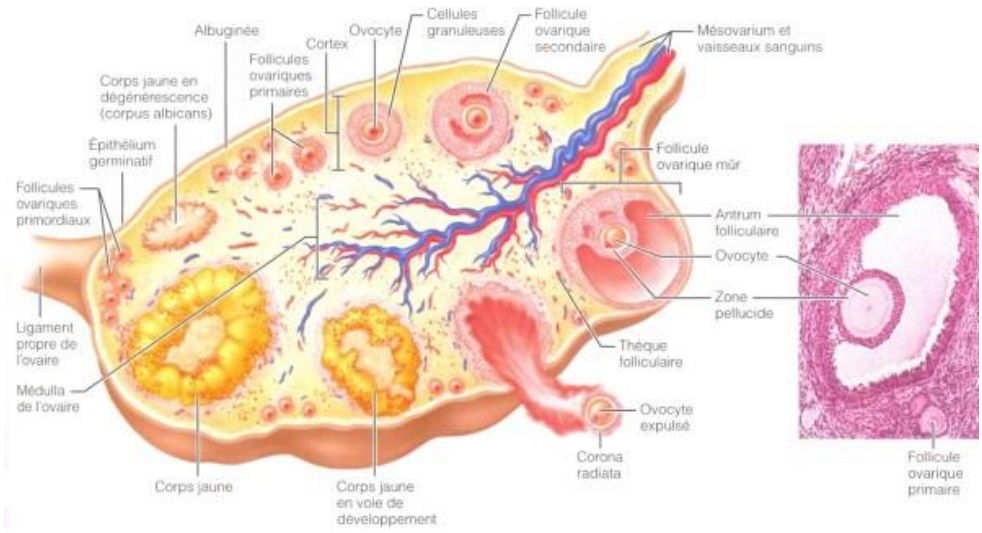

Figure 1 : Représentation schématique de la folliculogenèse au sein de l'ovaire (Marieb Elaine anatomie et physiologie humaine, 2005).

3. Synchronisme des cycles sexuels chez la femme.

Contrairement à l'homme, qui a un fonctionnement de l'appareil reproducteur continu, celui de la femme est cyclique. Les modifications de l'appareil génital interne féminin sont liées aux fluctuations hormonales au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

a) L'axe hypothalamo-hypophysaire.

Au niveau de l'hypothalamus, des neurones à fonction endocrine secrètent, de façon pulsatile, une hormone, la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire.

La GnRH agit sur l'antéhypophyse provoquant la libération de deux hormones gonadotrophines que sont la FSH et la LH.

La FSH stimule la croissance folliculaire en agissant sur les cellules de la granulosa. Elle permet aussi leur différenciation pour qu'elles puissent synthétiser des œstrogènes, l'inhibine, et à partir du 10ème jour du cycle exprimer des récepteurs à LH sur les cellules de la granulosa.

La LH agit au niveau des cellules de la thèque interne en synthétisant des androgènes qui sont des précurseurs des œstrogènes. Ces androgènes seront transformés en œstrogènes

par les cellules de la granulosa grâce à la présence d'une enzyme, l'aromatase. Le pic de LH en fin de phase folliculaire va induire l'ovulation puis la lutéinisation des cellules de la granulosa les rendant apte à produire de la progestérone. Cette production se poursuivra jusqu'au 3ème mois de grossesse, période à partir de laquelle la progestérone sera synthétisée par le placenta.

b) Les hormones ovariennes.

Les hormones ovariennes, œstradiol et progestérone, jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement du cycle féminin.

L'œstradiol est essentiellement produit par les ovaires, de la puberté à la ménopause. Il l'est aussi, y compris après la ménopause, par les glandes surrénales, par le tissu adipeux et, durant la grossesse, par le placenta. L'œstradiol agit au niveau de la glaire cervicale, situé dans le col de l'utérus, lui permettant de devenir de plus en plus filante (plus lâche, avec un maillage plus large et étiré) jusqu'à atteindre sa filance maximale, propice au passage des spermatozoïdes, au moment de l'ovulation. Après l'ovulation, la glaire redevient épaisse et retrouve un maillage serré sous l'effet de la progestérone. (1)

La progestérone est, quant à elle, synthétisée par les ovaires et dans une moindre mesure, par les glandes surrénales et par le placenta au cours de la grossesse comme vu précédemment. Elle module les effets des œstrogènes (action antiestrogène) et régule la sécrétion hypophysaire gonadotrope. Son rôle est d'inhiber les contractions utérines et de transformer la muqueuse utérine préalablement préparée par l'action de l'œstradiol en une muqueuse sécrétoire permettant l'implantation de l'embryon et le maintient de la grossesse. La progestérone prépare également les seins à la lactation. Enfin, elle augmente légèrement la température corporelle (+ 0,5 °C) lors de la seconde partie du cycle.

c) Le cycle utérin.

Le cycle utérin présente 3 phases : la phase menstruelle, la phase proliférative et la phase sécrétoire.

- Phase menstruelle.

Cette phase survient du 1er au 5ème jour du cycle en l'absence d'implantation. Dans ce cas, le corps jaune s'atrophie, entraînant la chute des œstrogènes et de la progestérone. Cette chute du taux des hormones induit la desquamation de la muqueuse utérine.

- Phase proliférative.

Au cours de cette phase, sous l'effet des œstrogènes, les cellules de la muqueuse utérines prolifèrent. En effet, l'endomètre augmente peu à peu de volume pour atteindre une épaisseur qui se situe entre 7 et 9 mm le jour du pic de la LH.

- Phase sécrétoire.

Sous l'effet de la synthèse de progestérone par le corps jaune, l'endomètre se différencie. Il y a formation d'une dentelle utérine favorisant l'implantation d'un embryon. A la fin de cette phase, l'épaisseur de l'endomètre se situe entre 12 et 14 mm.

d) Le cycle ovarien.

Le cycle ovarien commence le premier jour des menstruations et se répète chaque mois, de la puberté jusqu'à la ménopause. Il dure de manière générale 28 jours et comporte deux phases : une phase folliculaire et une phase lutéinique.

- Phase folliculaire.

Au cours de cette phase, il y a un recrutement et développement d'une cohorte de follicules au sein de l'un des deux ovaires. Suite à ces processus, un seul follicule sera sélectionné (cf. folliculogenèse). Cette phase dure en moyenne 14 jours mais sa durée peut varier énormément.

- Phase lutéinique.

Cette phase correspond à la phase de croissance du corps jaune, reste du follicule de De Graaf. Ce corps jaune sécrète de la progestérone mais aussi des œstrogènes. Lors d'une grossesse, le placenta sécrétera l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG) qui permet le

maintien du corps jaune. En absence de grossesse, le corps jaune s'atrophie induisant une baisse considérable des taux hormonaux, responsable de la desquamation de l'endomètre. Cette phase dure de manière constante 14 jours. (1)

Ces deux phases sont séparées par l'ovulation. Celle-ci est déclenchée 36h après le pic de LH, qui survient par rétrocontrôle positif suite à un taux d'œstradiol suffisamment élevé (300pg /ml). Elle est caractérisée par l'émission d'un ovocyte qui sera capté par le pavillon de la trompe utérine où il pourra être fécondé par un spermatozoïde.

4. Fécondation.

L'ovocyte est fécondable pendant 24 heures et les spermatozoïdes sont quant à eux actifs 3 à 4 jours.

Pour que la fécondation soit possible, il faut :

- que l'ovocyte de 2ème ordre soit atteint par un spermatozoïde dans les trompes utérines (généralement dans l'ampoule) ;
- un rapport sexuel, au plus tôt trois jours avant l'ovulation et au plus tard 24 heures après ;
- que les spermatozoïdes franchissent la glaire cervicale et traversent le liquide utéro-tubaire afin d'acquérir le processus de capacitation (processus qui modifie la membrane du spermatozoïde la rendant plus fragile pour lui permettre de libérer des hydrolases au moment de sa rencontre avec l'ovocyte).

La fécondation se réalise lorsqu'un spermatozoïde fusionne avec l'ovocyte pour former un zygote. Lorsque la fécondation a eu lieu, l'ovocyte modifie instantanément sa zone pellucide de façon à ce qu'elle soit infranchissable par d'autres spermatozoïdes (évitant ainsi une polyspermie). Le zygote obtenu va se diviser pour donner un embryon à deux cellules identiques. (3)

5. Développement embryonnaire et nidation.

Les cellules de l'embryon subissent une succession de mitoses. Au bout du 3ème jour après la

fécondation, l'embryon est appelé morula, il possède 16 cellules. Puis, jusqu'à 64 cellules, il prend le nom de blastocyste.

Au 4ème jour, l'embryon arrive dans l'utérus, présente une cavité liquidienne et deux types de cellules, celles du trophoblaste qui donneront le placenta, et celles de l'embryoblaste, qui donneront l'embryon.

Au 5ème jour, il y a rupture de la zone pellucide libérant ainsi le blastocyste. Au 6ème et au 7ème jour, l'implantation du blastocyste dans l'endomètre débute. Au 7ème jour, le syncytiotrophoblaste, issue du trophoblaste, commence à produire de l'hCG. Au 14ème jour, le blastocyste est totalement enfui dans l'endomètre. (1)

B. Chez l'homme.

1. L'appareil génital masculin.

L'appareil génital masculin comporte les testicules localisés dans le scrotum ainsi qu'un pénis. Les vésicules séminales, les glandes bulbo-urétrales et la prostate forment les glandes sexuelles annexes qui déversent leurs sécrétions dans les conduits. (1)

a) Les Testicules.

Les testicules sont les gonades mâles. Ils sont au nombre de deux et possèdent deux fonctions : une fonction exocrine, avec la synthèse de gamètes (les spermatozoïdes) et une fonction endocrine, en sécrétant les hormones androgènes (la testostérone).

Le testicule a une forme ovoïde et mesure environ 4 cm de long et 2,5 cm de diamètre. L'intérieur de la gonade est divisé en 200 à 300 compartiments que l'on appel lobules. Chacun de ces lobules peut renfermer jusqu'à 4 tubes séminifères, lieu où se déroule la synthèse des spermatozoïdes de manière centripète. Chaque tube mesure 80 cm de long. L'ensemble de ces tubes de chaque lobule convergent jusqu'au rété-testis. Les spermatozoïdes y sont véhiculés puis pénètreront dans l'épididyme par les canaux efférents. (1)

b) Le scrotum.

Le scrotum est un sac de peau contenant les testicules. Situé à l'extérieur du corps, il va contribuer à maintenir une température relativement stable, environ 34,4°C, propice au bon déroulement de la spermatogenèse. (1)

c) Le pénis.

Le pénis est l'organe de la copulation, destiné à déposer les spermatozoïdes dans les voies génitales de la femme. Avec le scrotum, ils forment les organes génitaux externes.

d) L'épididyme.

Il s'agit d'une structure reposant sur la face supérieure du testicule et mesurant environ 4 cm. Il est constitué d'un canal épididymaire pelotonné mesurant 6 mètres. A l'intérieur de celui-ci, les spermatozoïdes vont, durant leur trajet, devenir matures. Les spermatozoïdes y séjournent jusqu'à l'éjaculation ou sont phagocytés par les cellules épithéliales après plusieurs mois. (1)

e) Le conduit déférent.

Il mesure 45 cm de long. Il achemine les spermatozoïdes de l'épididyme vers le conduit éjaculateur.

f) Le conduit éjaculateur.

Les 2 conduits éjaculateurs mesurent chacun environ 2,5 cm de long. Chaque conduit éjaculateur est formé de la réunion de l'extrémité terminale du canal déférent et du conduit excréteur de la vésicule séminale. Ces 2 conduits pénètrent dans la prostate pour y déverser leur contenu dans l'urètre.

g) L'urètre.

L'urètre fait partie à la fois du système urinaire et du système génital, en y véhiculant l'urine et le sperme. Il commence par la partie prostatique et se termine par le méat urétral, à l'extrémité du pénis. (1)

h) Les glandes annexes.

Il s'agit des 2 vésicules séminales, de la prostate et des glandes bulbo-urétrales (appelés aussi glandes de Cowper), situées de chaque coté de l'urètre sous la prostate. (1)

Avec l'épididyme, ces glandes synthétisent le liquide spermatique. Ce denier provient pour 65% des vésicules séminales, pour 30% de la prostate, pour moins de 1% des glandes de Cowper et pour 5% des sécrétions épididymaires. Ce liquide permet de nourrir, rendre mobile et activer les spermatozoïdes. Il forme avec ces derniers le sperme. Son pH est alcalin (environ 7,4) et la quantité projetée lors de l'éjaculation est de 2 à 6 ml. (4)

2. La spermatogenèse.

a) Définition.

La spermatogenèse se définit comme l'évolution de la lignée germinale mâle, aboutissant à la production de spermatozoïdes, résultat de l'évolution d'une spermatogonie souche. Elle se déroule dans les tubes séminifères des testicules où 2 types de cellules sont retrouvés : les cellules constituant la lignée germinale (des spermatogonies aux spermatozoïdes), et des cellules somatiques, les cellules de Sertoli.

La spermatogenèse se déroule en trois étapes : une phase de multiplication, une phase de méiose et une phase de différentiation.

b) La phase de multiplication.

Elle concerne les spermatogonies. Trois types de spermatogonies sont distingués : Ad, Ap et B. Ils sont différenciés principalement par l'aspect de la chromatine nucléaire : sombre pour les Ad (dark), claire pour les Ap (pale), en amas pour les B.

Les spermatogonies Ad constituent le pool de réserve. Ce sont les spermatogonies souches. Leur division va donner deux cellules filles aux destinées différentes (6) : l'une est strictement identique à la cellule mère, l'autre évolue en spermatogonie Ap. Ainsi cela permet à la réserve des cellules souches de rester constante.

La division des cellules Ap aboutit à deux cellules filles évoluant en spermatogonies B, qui

subissent une ultime division pour donner deux spermatocytes de premier ordre (spermatocytes I) qui réplique leur ADN pour se préparer à la méiose.

c) La phase de méiose.

Le spermatocyte I rentre en première division de méiose, caractérisé par une prophase longue et complexe. Celle ci aboutit à la formation de deux cellules filles à 23 chromosomes, les spermatocytes de deuxième ordre (spermatocytes II), constitués de deux chromatides.

La deuxième division méiotique s'amorce immédiatement, elle est beaucoup plus courte que la première, et conduit à la formation de quatre spermatides contenant 23 chromosomes à une chromatide.

d) La spermiogenèse ou phase de différentiation.

La spermiogenèse est un ensemble de transformations morphologiques et physiologiques qui aboutit à la transformation d'une spermatide (cellule ronde) en une cellule hautement différenciée : la spermatide allongée, qui elle même évolue en spermatozoïde.

Sur le plan morphologique trois évènements principaux surviennent :

- la formation de l'acrosome qui est un sac remplit d'enzymes permettant au spermatozoïde de pénétrer à l'intérieure de l'ovule au cours de la fécondation ;
- la formation du flagelle qui assure au spermatozoïde la faculté de se déplacer ;
- la condensation de la chromatine, phénomène progressif au cours de la spermiogenèse, qui assure la protection du génome du spermatozoïde contre les agressions ultérieures, d'abord dans les voies génitales masculines, puis dans le tractus féminin, quand le gamète remonte en direction des trompes.

La spermiogenèse se termine par la spermiation, c'est à dire la libération des spermatozoïdes dans la lumière du tube séminifère. A l'issue de la spermiation, le spermatozoïde dont la longueur est d'environ 50 à 60 micromètres, a acquis sa morphologie définitive. Cependant sa maturation n'est pas terminée. C'est au bout d'une durée estimée à environ 14 jours et à l'issue du transit dans l'épididyme que le spermatozoïde aura acquis

une mobilité progressive. (1)

3. Le cycle spermatogénétique.

Il se définit comme l'ensemble des événements compris entre l'entrée en mitose d'une spermatogonie Ad et la libération de 16 spermatozoïdes qui en découlent. La durée de ce cycle est estimée à 74 jours (6). Le rendement théorique de seize est quant à lui dans la réalité plus faible car des phénomènes d'apoptose existent à toutes les étapes et pourraient concerner jusqu'à près de la moitié des cellules.

4. Contrôle de la spermatogenèse.

Les étapes de méiose et de spermiogenèse sont sous le contrôle de la cellule de Sertoli. Les cellules de Sertoli constituent « l'armature » du tube séminifère. Elles sont en contact étroit avec les cellules germinales situées dans des espaces ménagés entre deux cellules de Sertoli adjacentes. (7)

La cellule de Sertoli assure un rôle nourricier pour les cellules germinales, en particulier à partir de la méiose. Elle régule la multiplication des spermatogonies (8) et assure la migration des cellules germinales, dont l'évolution est centripète.

La cellule de Sertoli est soumise à l'action de la FSH, sécrétée par l'hypophyse, et à celle de la testostérone, synthétisée par les cellules de Leydig, situées dans les espaces intertubulaires, eux mêmes stimulées par la LH hypophysaire. (9) (10)

II. L'infertilité.

A. Définition.

L'infertilité se définit comme l'impossibilité pour un couple de concevoir un enfant au bout d'un an en absence de toute contraception et malgré des rapports sexuels réguliers et fréquents (2 à 3 fois par semaine en période d'ovulation). Ce délai passe à 6 mois en cas d'anomalie clinique évidente ou pour une femme de plus de 35 ans. (11) (12)

B. Epidémiologie.

En dehors de toute anomalie, une femme a 25% de chance de procréer à 25 ans (un cycle sur 4), 12 % à 35 ans (un cycle sur 8) et 6% à 42 ans (un cycle sur 16). Par ailleurs, les chances de grossesse, en l'absence de pathologie, dépendent également du nombre de rapports sexuels et passent de 17 à 83 % quand la fréquence des rapports sexuels passe de 1 fois par semaine à plus de 3 fois par semaine.

Selon l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE), 2,5% des naissances enregistrées en France le sont suite à une AMP. (11) (12)

C. Etiologie.

Les causes d'infertilité sont multiples et peuvent concerner l'homme, la femme ou les deux à la fois. Dans environ 20% des cas, l'infertilité reste inexpliquée.

1. Chez la femme.

a) Anomalies de l'ovulation.

Il existe deux types d'anomalies de l'ovulation :

- l'absence de libération d'ovocyte (anovulation) pouvant être liée à un hypogonadisme congénital ou acquis (ménopause précoce, chimiothérapie/radiothérapie) ;

- une production d'ovocyte de mauvaise qualité (dysovulation), présent lors d'hyperprolactinémie ou lors du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). (12)

L'hyperprolactinémie est définie par une élévation de la concentration plasmatique de prolactine au delà de 25 ng/ml. La prolactine est synthétisée par l'antéhypophyse et son dosage (systématique en cas de dysovulation) doit être effectué en l'absence de stress, et après une période de repos de 15-20 minutes.

Le SOPK est le dysfonctionnement hormonal le plus courant chez la femme (8 à 20%). Il se caractérise par des cycles longs par dysovulation, une hyperandrogénie clinique et parfois biologique ainsi qu'un développement multifolliculaire correspondant à des follicules normaux bloqués au stade de 7-8 mm par défaut de sélection du follicule dominant.

b) Endométriose.

L'endométriose se caractérise par la présence de tissu endométriale en dehors de l'utérus. Ce tissu induit des lésions, des adhérences et des kystes dans les organes atteints (ovaire, trompe, péritoine) perturbant :

- la production de gamètes (gêne à l'ovulation, causes mécaniques) ;
- leur transport (réactions inflammatoires pelviennes) ;
- la nidation (mauvaise qualité ovocytaire et endométriale).

c) Autres.

Une glaire de mauvaise qualité (quantité, pH, présence d'anticorps anti-spermatozoïdes) et des obstacles mécaniques au niveau des trompes ou de l'utérus (congénitaux, séquelles d'infection, ou de gestes chirurgicaux) peuvent également être responsables d'infertilité.

Certains éléments psychologiques (grossesse précédente à problème, focalisation sur le désir de grossesse…) peuvent retarder la conception. (12)

2. Chez l'homme.

a) Les anomalies quantitatives et qualitatives.

Les anomalies des spermatozoïdes sont détectées grâce à l'interprétation du spermocytogramme. Des anomalies au niveau du volume du sperme (aspermie, hypospermie), de leur mobilité (asthénospermie), de leur morphologie (tératospermie) et de leur vitalité (nécrospermie) sont retrouvées. Une seule de ces anomalies peut entrainer une infertilité masculine, mais elles sont fréquemment associées et prend alors le nom d'oligo-asthéno-tératospermie. (4)

b) Autres.

Peuvent être à l'origine d'infertilité :

- la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes ;
- des infections ;
- des facteurs toxiques (tabac, alcool, cannabis) ;
- l'environnement (pollution, perturbateurs endocriniens) ;
- anomalies génétiques. (4) (12)

c) Causes d'ordre constitutionnel ou acquis.

L'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum (cryptorchidie) due à leur non migration durant la vie fœtale induit non seulement un risque de cancer testiculaire élevé (7 fois supérieur à un testicule normal), mais aussi des troubles de la spermatogenèse. Le ou les 2 testicules se situent au niveau de l'abdomen, sur le trajet normal de migration de l'abdomen vers le scrotum.

La présence de varices au niveau du cordon spermatique (varicocèle) affecte également la spermatogenèse.

La position anormale du méat urétral sur la face inférieure de la verge en cas d'hypospadias (figure 2) ainsi que l'éjaculation rétrograde (l'éjaculat remonte vers la vessie au lieu de se

diriger vers le méat urétral) sont quant à eux responsables d'une infertilité masculine du fait du non cheminement du sperme dans les organes génitaux féminin internes.

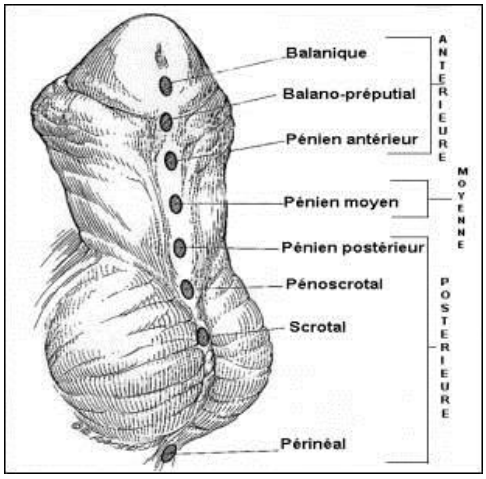

Figure 2 : Les différentes positions du méat urétral dans l'hypospadias (Weiner et Hensle, 2000).

3. Traitement anticancéreux et infertilité.

Les traitements anticancéreux reposant sur la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie ont des répercussions sur la fertilité du patient.

a) Impact de la radiothérapie.

♦ Chez la femme.

La radiothérapie pelvienne peut entraîner des dommages plus ou moins irréversibles par toxicité ovarienne (atteinte des follicules primordiaux) pouvant conduire à une insuffisance ovarienne prématurée (13). La toxicité utérine de la radiothérapie se manifeste par une fibrose radio induite (hypo perfusion utérine, atrophie endométriale et myométriale) à l'origine d'un sur-risque d'échec d'implantation, de fausses couches précoces, de fausses couches tardives, de retard de croissance in utéro et d'accouchements prématurés.

♦ Chez l'homme.

La radiothérapie abdominopelvienne ou testiculaire peut entrainer des troubles de la spermatogenèse, allant d'une oligospermie à une azoospermie définitive (du fait de la disparition plus ou moins complète des cellules souches germinales). (14)

b) Impact de la chimiothérapie.

Les effets observés sont fonction du type pharmacologique des molécules, des doses administrées et chez la femme de l'âge.

Les différents principes actifs utilisés au cours de chimiothérapies anticancéreuses sont classés en fonction de leur gonadotoxicité (tableau 1). Cela concerne principalement la classe des agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide, procarbazine) dont l'effet gonadotoxique est le plus important et le plus documenté.

Après la chimiothérapie, chez la femme, les lésions touchant les cellules de la granulosa ainsi que des cellules germinales, vont induire une diminution du nombre de follicules (primaires et antraux essentiellement), pouvant aller jusqu'à leur disparition totale. L'installation d'une fibrose ovarienne chimio induite, identique à l'aspect histologique d'ovaires chez des femmes ménopausées peut également s'installer.

Chez l'homme, au niveau testiculaire, les lésions concernent en particulier les spermatogonies (15). Cela va se traduire notamment par une oligospermie sévère, voire une azoospermie.

Tableau 1 : Agents cytotoxiques classés en fonction de leur gonadotoxicité. (Institut national du cancer et Agence de la biomédecine, 2012)

Risque élevé	Risque moyen	Risque faible
Chlorambucil	Doxorubicine	Méthotrexate
Cyclophosphamide	Cisplatine	Bléomycine
Busulfan	Carboplatine	Vincristine
Procarbazine		
Dacarbazine		
Melphalan		
Ifosfamide		
Thiotepa		

c) Impact de la chirurgie.

La chirurgie destinée à traiter les cancers peut également compromettre la fertilité lorsqu'elle touche les organes génitaux : orchidectomie, ovariectomie, même unilatérale ou partielle, hystérectomie, salpingectomie (ablation des trompes utérines), prostatectomie.

Chez l'homme, les actes chirurgicaux portant sur le col vésical, la vessie ou la prostate, voire le rectum, peuvent être à l'origine de troubles de l'éjaculation ou de l'érection. (14)

Les traitements du cancer étant potentiellement toxiques, des demandes de préservation de la fertilité doivent être effectuées auprès du centre d'étude et conservation des œufs et du sperme humain (CECOS). Ce dernier, constitué d'une équipe pluridisciplinaire et d'une plateforme de cryobiologie, assure la préservation de la fonction reproductrice chez l'homme, la femme et l'enfant (notamment dans un contexte de cancer) par cryoconservation ovocytaire, embryonnaire, de tissu ovarien ou de tissu testiculaire.

D. Bilan d'infertilité.

Une consultation spécialisée fait le point sur l'infertilité du couple. Le spécialiste mène une enquête exhaustive afin de pouvoir établir un diagnostic et une démarche thérapeutique. L'histoire de la vie génitale du couple est explorée grâce à un interrogatoire et des examens cliniques.

1. Chez la femme.

L'interrogatoire de la femme doit être méthodique et complété par des examens cliniques à la recherche d'étiologies possibles. Il repose notamment sur l'âge, le poids, les antécédents et le mode de vie de la patiente.

a) L'interrogatoire.

- L'âge.

Les femmes naissent avec un capital folliculaire bien défini. Avec l'âge, ce capital diminue en quantité et en qualité. Dès lors, les délais de conception augmentent ainsi que les risques d'infertilité, de fausses couches et de complications obstétricales. A l'âge de 30 ans les

chances de concevoir spontanément par cycle sont de 20%. Ces chances passent à 5% à l'âge de 40 ans.

♦ Le poids.

L'obésité peut affecter l'infertilité en causant un déséquilibre hormonal et une dysovulation, en particulier chez les nullipares. En effet, l'obésité est associée au SOPK cause fréquente d'infertilité. Par ailleurs, elle augmente le risque de :

- fausses couches ;
- hypertension ;
- pré éclampsie ;
- diabète gestationnel ;
- phlébite ;
- accouchement par césarienne ;
- morbidité et mortalité néonatales.

Une réduction de poids avant le désir de grossesse permet de diminuer ces risques. (16)

♦ Antécédents.

Parmi les antécédents de la patiente, il est particulièrement recherché :

- l'âge des premières règles ;
- la longueur des cycles ;
- la présence d'un syndrome prémenstruel ;
- la durée des règles ;
- le mode de contraception utilisé antérieurement ;

- les grossesses antérieures et leurs issues telles qu'une interruption volontaire de grossesse (IVG), une fausse couche spontanée ou une grossesse extra utérine ;
- la notion d'infection basse ou haute (salpingite) ;
- une maladie chronique telle que diabète, hypertension ou dysthyroïdie ;
- un cancer traité par chimiothérapie ou radiothérapie.

♦ Tabac.

Le tabagisme actif a des effets délétères sur la fécondabilité. Des effets négatifs du tabagisme passif ont été également décrits mais restent controversés. (17) Les délais de conception sont plus longs chez les fumeurs que chez les non-fumeurs et les problèmes d'infertilité sont deux fois plus fréquents.

Par ailleurs, pendant la grossesse le tabagisme expose aux risques de retard de croissance intra-utérin et à un faible poids de naissance. Après 1 an d'arrêt du tabac, la plupart des effets négatifs sur la fécondité ont disparu.

♦ L'alcool.

L'abus d'alcool peut avoir une incidence sur la fécondité, augmenter les délais de conception et réduire les chances d'avoir un enfant en bonne santé.

De plus, il est à noter que l'alcool est la substance psychoactive la plus dangereuse pour le fœtus. Les effets d'une exposition prénatale à l'alcool sont variables, avec un risque de syndrome d'alcoolisation fœtal. L'enfant peut alors présenter un retard psychomoteur, une dysmorphie faciale, et une microcéphalie. L'alcool peut aussi engendrer une prématurité et un poids faible de naissance. Ainsi pour les femmes qui sont enceintes ou qui planifient une grossesse ou qui allaitent, ne pas boire est l'option la plus sure. (18)

♦ Autres facteurs.

Il existe d'autres facteurs qui ont été incriminés dans l'hypofertilité comme :

- Distilbène®, nom commercial du diethylstibestrol, est une hormone de synthèse prescrite, à partir des années 1950, chez la femme enceinte pour prévenir les fausses couches. Distilbène® se révéla etre un perturbateur endocrinien aux conséquences néfaste chez les enfants exposés *in utero* avec des répercussions se retrouvant jusqu'à ce jour chez les enfants de 3ème génération. Il est responsable d'anomalies des voies génitale, d'infertilité et de cancer du vagin et de l'utérus ;

- une consommation de drogues ;

- une consommation de certains médicaments ,comme le Flurbiprofène chez la femme, pris durant la phase folliculaire, pouvant décaler voir bloquer l'ovulation, ou la prise chez l'homme d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) altérant les paramètres spermatiques. Plus récemment, des chercheurs de l'institut de recherche de santé, environnement et travail (IRSET) ont identifié des risques de cryptorchidie chez le fœtus masculin après l'utilisation de l'ibuprofène pendant le 1er trimestre de grossesse (61) ;

- une exposition professionnelle à des toxiques chimiques ;

- une exposition à des métaux lourds ;

- une exposition à des polluants organiques…

b) Explorations.

♦ Bilan préliminaire.

(a) Bilan hormonal.

Selon les dernières recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) (19), il est indiqué de faire un bilan de la réserve ovarienne. Les marqueurs de cette dernière sont la FSH couplé à l'estradiol et l'hormone anti-müllerienne (AMH).

Les deux premiers doivent être dosés le même jour en début de cycle (J2-J4). Les valeurs physiologiques dans la phase folliculaire sont comprises entre 1 et 10 UI/l pour la FSH et 26,7 et 156 pg/ml pour l'œstradiol. L'AMH est souvent dosée également en début de cycle, malgré sa faible variabilité pendant le cycle (les concentrations sériques varient entre 2 et 6,8 ng/ml). Il est fréquemment associé à ce bilan préliminaire un dosage de prolactine (< 30 ng/ml) et de TSH (Thyroïd Stimulating hormone) (2-11 µU/ml) pour éliminer une hyperprolactinémie ou une dysthyroïdie qui peuvent être à l'origine d'une infertilité.

Excepté une élévation franche de la FSH, la décision de prise en charge en AMP tiendra compte de plusieurs facteurs et arguments réunis et non d'un seul marqueur.

(b) Echographie pelvienne.

Il est recommandé de réaliser une échographie pelvienne par voie endovaginale entre J2 et J4 du cycle. Celle ci permet :

- un comptage des follicules antraux (de 2 à 9 mm) dans chaque ovaire ;
- la localisation des ovaires (accessibilité à une éventuelle ponction) ;
- la notification d'une éventuelle image annexielle évocatrice d'un hydrosalpinx (poche de liquide présent dans une trompe).

Le dosage de l'AMH et le comptage des follicules antraux donnent une information comparable sur la réserve ovarienne (20). L'évaluation de cette dernière permet de prévoir la réponse à la stimulation et de choisir le protocole optimal.

(c) Sérologie Chlamydiae.

La présence d'anticorps anti-chlamydiae est un marqueur d'une exposition antérieure à cette bactérie, facteur étiologique le plus fréquent des atteintes infectieuses génitales hautes.

(d) Hystérosalpingographie (HSG).

L'HSG permet de diagnostiquer une obstruction tubaire. Cet examen d'imagerie, la sérologie Chlamydiae ou l'association des deux peuvent être utilisées comme des tests diagnostiques dans l'évaluation primaire d'une infertilité d'origine tubaire. Cependant, l'HSG reste l'examen recommandé en première intention pour l'exploration tubaire dans un contexte d'infertilité, car elle réalise le meilleur compromis innocuité /efficacité (21).

(e) Test d'Hühner (post-coïtal).

Il s'agit d'un examen qui permet d'étudier l'interaction entre la glaire cervicale et le sperme. Pour ce faire, il est demandé au couple d'avoir un rapport 6 à 20 heures avant le recueil de la glaire. Ce rapport doit s'effectuer en période pré-ovulatoire (48 heures avant l'ovulation) et après une abstinence de 3 à 5 jours. Il est également recommandé de ne pas effectué de toilette intime jusqu'au recueil.

Ce test permet de vérifier si la qualité de la glaire est bien optimale à ce moment du cycle, en vérifiant la présence de spermatozoïdes mobiles dans le mucus. (22)

♦ Bilan secondaire.

Afin d'établir un diagnostic précis, des bilans plus spécialisés peuvent être indiqués secondairement.

(f) Cœlioscopie.

L'intérêt d'une cœlioscopie diagnostique s'avère important dans certaines situations cliniques (23) :

- systématiquement devant une pathologie tubaire suspectée suite à l'HSG afin d'établir un pronostic tubaire précis et de proposer un traitement adéquate (reperméabilisation tubaire, salpingectomie…) ;
- en cas de fort soupçon d'endométriose ou d'adhérences pelviennes dont le traitement peut améliorer le pronostic de fertilité ;
- en cas d'infertilité inexpliquée avec une bonne réserve ovarienne, car dans 60% des cas, des pathologies pelviennes sont retrouvées.

Les gestes chirurgicaux pratiqués au cours de la cœlioscopie améliorent significativement la fertilité spontanée et permettent ainsi d'éviter le recours trop systématique à l'AMP. Cette technique chirurgicale est donc recommandée en seconde intention principalement en cas de pathologie tubo-pelvienne suspectée.

(g) L'hystéroscopie.

Bien que certains auteurs aient montré l'intérêt d'une hystéroscopie diagnostique systématique avant toute prise en charge en FIV (24), l'hystéroscopie est principalement indiquée en cas d'anomalie endocavitaire. En effet, cet examen permet de vérifier l'intégrité de la cavité utérine, l'aspect de l'endomètre et sa trophicité, et de traiter une synéchie utérine, un polype endométrial ou un myome sous muqueux.

2. Chez l'homme.

a) L'âge.

Le volume spermatique et la mobilité sont en décroissance constante entre 20 et 80 ans (25). L'âge du partenaire a également un impact sur le risque de fausses couches. En effet, ce risque est deux fois plus élevé lorsque le partenaire est âgé de 45 ans par rapport à un partenaire âgé de moins de 25 ans, et ce quel que soit l'âge de la femme.

b) Poids.

Les hommes obèses ou en surpoids ont une qualité de sperme inférieur comparativement aux hommes ayant un poids normal. La surcharge pondérale peut également provoquer des changements hormonaux avec diminution des taux de testostérone qui réduisent la fertilité et la libido.

c) Antécédents.

♦ Médicaux.

Parmi les antécédents médicaux, il est notamment recherché les antécédents andrologiques avec :

- le développement de la puberté ;
- la notion de traumatisme testiculaire ;
- la notion de cryptorchidie ;
- les antécédents d'infections urinaires ou génitales ;
- la présence d'une varicocèle.

♦ Chirurgicaux.

La notion d'intervention chirurgicale sur les testicules ou d'une cure chirurgicale pour hernie inguinale, éventuellement bilatérale, est relevée (risque de ligature du canal déférent lors du geste).

d) Facteurs environnementaux et style de vie.

♦ Tabac.

Les gros fumeurs produisent jusqu'à 20% moins de sperme que les non-fumeurs. L'ADN spermatique peut également être endommagé par les substances chimiques présentes dans la fumée de cigarette, ce qui augmente les taux de fragmentation. (26)

♦ Alcool.

Les mécanismes par lesquels l'alcool peut influencer la fertilité sont peu connus chez l'homme, mais l'alcoolisme peut entrainer une impuissance, réduire la libido et altérer la qualité spermatique (27).

♦ Autres facteurs.

Plusieurs autres points sont importants et doivent être relevés tels que :

- la consommation de drogues (cannabis) ;
- la pratique de métiers à risque (exposant les testicules à la chaleur pendant de longues périodes) ;
- les bains chauds fréquents ;
- la prise de certains médicaments (chimiothérapie, traitements pour les chutes de cheveux, antihistaminique et certains antidépresseurs type sérotoninergiques qui modifient l'axe pituitaire), radiothérapie.

e) Bilan préliminaire.

♦ Evaluation hormonale plasmatique.

L'évaluation comporte le dosage de la testostérone totale (prélevé le matin), de la LH et de la FSH.

Les valeurs physiologiques, chez l'homme, de la FSH sont comprises entre 1 et 10 UI/l, celles de la LH entre 1 et 15 UI/l et celles concernant la testostérone se situent entre 3 et 9 ng/ml.

♦ Spermogramme et Spermocytogramme.

Le spermogramme est l'examen de première intention lors d'un bilan d'infertilité d'un couple. Il permet d'évaluer les caractéristiques macroscopiques et microscopiques du sperme. Le recueil de sperme doit s'effectuer au laboratoire par masturbation après un délai d'abstinence de 2 à 5 jours.

Pour un sperme normal, le volume se situe entre 1,5 et 6 ml et le pH doit être compris entre 7,2 et 8. Un pH diminué évoque une atteinte des canaux déférents ou des vésicules séminales et un pH augmenté évoque une atteinte de la prostate.

Une numération normale de spermatozoïdes est supérieure à 39 millions par éjaculat. Une concentration normale se situe entre 15 et 200 millions de spermatozoïdes par millilitre. Plus cette valeur diminue plus les capacités fécondantes du sperme diminuent.

La mobilité des spermatozoïdes est également évaluée et ceci passe par l'examen de trois types de spermatozoïdes : les mobiles progressifs, les mobiles non progressifs et les immobiles. La présence d'agglutination de spermatozoïdes doit faire rechercher des anticorps anti-spermatozoïdes.

La détermination du pourcentage de spermatozoïdes vivants permet de définir une vitalité normale égale ou supérieure à 58% ou une nécrospermie, reflet d'une vitalité abaissée et qui doit faire rechercher une infection.

Le spermocytogramme est une analyse morphologique de la tête, de la pièce intermédiaire et du flagelle de 100 spermatozoïdes après fixation et coloration d'un frottis de sperme. Il donne un pourcentage de forme typique et un profil des anomalies morphologiques observées. (4)

♦ Spermoculture.

Les infections bactériennes peuvent avoir un effet négatif sur les paramètres spermatiques et exposent au risque de contamination de culture en cas d'AMP. La spermoculture datant de moins de 6 mois est obligatoire avant une AMP.

Les analyses bactériologiques à réaliser sont :

- sur le sperme : recherche de germes banaux et mycoplasmes urogénitaux ;
- sur les urines : recherche de Chlamydiae trachomatis sur le premier jet urinaire sinon au moins 2 heures après la dernière miction. (28)

♦ Test de migration de survie.

Il est recommandé de pratiquer ce test avant une AMP lorsque les paramètres spermatiques sont altérés. Ce test détermine le nombre de spermatozoïdes les plus mobiles et les plus normaux à la suite d'une mise en culture recréant les conditions auxquelles les spermatozoïdes sont confrontés dans l'appareil génital féminin. Ainsi il est utile pour sélectionner le type de technique à envisager.

f) Bilans secondaires.

♦ Echographie.

L'échographie testiculaire est indiquée en cas d'anomalies spermiologiques sévères et/ou de signes cliniques ou anamnestiques. Celle ci peut être couplé à une échographie prostatique en cas de suspicion d'une prostatite chronique ou de lésions obstructives. En effet, il est retrouvé une prévalence élevée des anomalies testiculaires chez les hommes infertiles (50% des patients), d'ou l'intérêt de l'échographie scrotale pour la détection de certaines d'entre elles (29). Parmi les anomalies testiculaires, il est retrouvé :

- 18% de varicocèle ;
- 14% de lésion de l'épididyme ;
- 5% de spermatocèle ;
- et des petites tumeurs malignes non palpables (chez 0,5% des patients) et des tumeurs bénignes (1%) (30).

♦ Etudes génétiques.

Les investigations génétiques sont réalisées dès lors que le patient présente une oligozoospermie sévère (inférieur à 1 million de spermatozoïde par ml). Chez les patients infertiles, la fréquence des anomalies génétiques est de 4,3% chez ceux présentant une oligo-asthéno-tératospermie et de 20,6% chez les azoospermiques (31).

(a) Syndrome de Klinefelter.

Chez l'homme infertile, les anomalies du nombre des chromosomes sexuels représentent 2/3 des anomalies retrouvées. (32) Le syndrome de Klinefelter se définit par la présence d'un chromosome X supplémentaire. La fréquence du syndrome de klinefelter est de 1 homme sur 600. Le chromosome X supplémentaire peut induire des caractéristiques cliniques variables :

- grande taille ;
- répartition des graisses gynoïdes ;
- petits testicules ;
- testostéronémie basse et FSH élevée.

Une azoospermie est présente chez 98% des patients atteints du syndrome de Klinefelter.

(b) Recherche de micro délétion du bras long du chromosome Y.

Chez 10% des patients présentant une azoospermie ou une oligozoospermie, il est retrouvé une micro-délétion (perte d'un fragment d'ADN) du chromosome Y.

(c) Recherche des mutations du gène CFTR.

Les patients atteints de mutations du gène CFTR, mutations responsables de la mucoviscidose, ne peuvent avoir des enfants sans avoir recours à l'AMP. En effet la mucoviscidose est responsable d'une anomalie de développement des canaux de Wolff, induisant une absence uni ou bilatérale des conduits déférents plus ou moins associée à des anomalies des épididymes et des vésicules séminales.

L'absence de détection de mutation au niveau du gène CFTR n'élimine pas totalement le diagnostic de mucoviscidose car seules les mutations les plus fréquentes sont recherchées.

3. Autres tests pour le couple.

En cas d'une indication évidente de prise en charge en AMP, les tests de sécurité sanitaire (dépistage VIH, VHB, VHC et syphilis) sont obligatoires. Les résultats doivent dater de moins de 3 mois avant la première tentative. Les tests doivent ensuite être renouvelés tous les ans.

III. L'assistance médicale à la procréation.

A. Le cadre réglementaire.

L'AMP est encadrée par loi de bioéthique du 6 aout 2004 (révisée le 7 juillet 2011). Elle est indiquée lorsque le couple se trouve face à une infertilité médicalement constatée ou pour éviter la transmission d'une maladie grave à l'enfant ou au conjoint. Elle se pratique dans des établissements autorisés.

La demande doit être faite par un couple hétérosexuel, vivant, en âge de procréer, marié ou vivant maritalement depuis au moins deux ans et consentant préalablement à la technique proposée.

En cas de FIV, l'embryon ne peut être conçu *in vitro* qu'à partir de gamètes provenant au moins d'un des membres du couple. Après obtention de plusieurs embryons après une FIV, leurs conservations doit être consenties par écrit par le couple dans l'intention d'être utilisés ultérieurement. La durée de conservation des embryons est de cinq ans maximum. Les deux membres du couple sont consultés chaque année sur leur projet parental. S'ils n'en n'ont plus, ils peuvent demander à ce que les embryons soient accueillis par un autre couple, accepter que l'embryon fasse l'objet d'une recherche ou qu'il soit mis fin à sa conservation

B. Les différentes techniques de la procréation médicalement assistée.

La prise en charge en France de couples infertiles en AMP repose sur 3 types de techniques que sont les rapports sexuels programmés, l'insémination intra utérine (IIU) et la FIV.

1. Les rapports sexuels programmés.

Cette technique permet d'obtenir la croissance d'un ou deux follicules après une stimulation ovarienne afin de garantir l'obtention de l'ovulation d'un ovocyte. Elle peut néanmoins se faire sans traitement préalable, avec dans les deux cas un monitorage échographique et biologique régulier, permettant de contrôler la croissance folliculaire ainsi que le moment exact de l'ovulation.

Ainsi, il est demandé au couple d'avoir des rapports sexuels le jour même et les deux jours suivant l'ovulation afin d'optimiser les chances de concevoir un enfant.

Cette technique nécessite une perméabilité des trompes utérines, la positivité du test de Hühner ainsi qu'un bilan spermatique normal.

2. L'insémination intra utérine.

a) Définition.

L'IIU est la technique la plus simple et plus ancienne. La première insémination a été réalisée en 1770 par John Hunter. L'objectif reste de faciliter la rencontre des gamètes mâles et femelles au niveau de l'appareil génital de la femme. Les spermatozoïdes préalablement sélectionnés pourront ainsi tenter une fécondation au niveau des trompes.

b) Indications

Les principales indications de l'IIU sont :

- les infertilités liées à la glaire cervicale (test pos-coïtal négatif) ;
- les dysovulations ;
- les anomalies modérées concernant le nombre et la mobilité des spermatozoïdes (oligo asthénospermie légère à modérée) ;
- les troubles physiques ou psychiques empêchant les rapports sexuels (vaginisme, troubles de l'éjaculation, malformations ou troubles neurologiques et autres troubles sexologiques) ;
- une infertilité inexpliquée ;
- une endométriose modérée ;
- une conversion d'une FIV en IIU proposée en cas de réponse ovarienne insuffisante.

c) La stimulation ovarienne.

Les IIU sont réalisées en cycle spontané ou le plus souvent en cycle stimulé par des anti-estrogènes ou des gonadotrophines. Généralement, les stimulations associées à l'IIU ont lieu tous les 2 cycles. (12)

Le traitement débute par une stimulation ovarienne en utilisant le citrate de clomifène. En l'absence de réponse, le recours à des gonadotrophines est possible à faible dose, le but étant de stimuler un ou deux follicules.

Quelque soit le type de stimulation, un monitorage régulier, tous les 2-3 jours, est obligatoire afin d'évaluer la réponse ovarienne. Le monitorage est à la fois échographique et biologique avec dosage de l'estradiol, de la LH et de la progestérone. Lorsqu'un à deux follicules ont atteint la taille de 17 mm de diamètre avec un taux d'estradiol de 150 à 250 pg/ml par follicule mature, une absence de pic de LH et d'élévation prématurée de la progestérone, une injection d'hCG est réalisée pour déclencher l'ovulation environ 36 heures avant l'insémination. Le traitement est interrompu lors d'une réponse exagérée laissant craindre une hyperstimulation ovarienne.

d) La préparation du sperme.

La préparation du sperme a pour but d'éliminer le plasma séminal, inhibiteur de la fécondation, et de sélectionner les spermatozoïdes les plus mobiles et normaux. Cette préparation a pour but de reproduire l'étape de capacitation *in vivo* lors du passage dans la glaire cervicale et les sécrétions utéro-tubaires.

e) Le geste de l'insémination.

Le jour de l'insémination (32 à 36 heures après le déclenchement de l'ovulation), le conjoint se rend au sein du laboratoire d'AMP afin de réaliser le recueil de sperme par masturbation. Il devra respecter une abstinence de 3 à 5 jours et boire au moins 1,5 L d'eau la veille afin d'éviter une contamination bactérienne du prélèvement.

L'insémination est réalisée en présence des deux membres du couple. En cas d'absence du conjoint, l'insémination n'est pas effectuée. L'insémination est réalisée grâce à un cathéter à

usage unique (figure 3). Le volume déposé au niveau de l'utérus est de 0,2 à 0,5 ml avec une quantité minimale de spermatozoïdes mobiles de 1-2 millions (10 millions maximum).

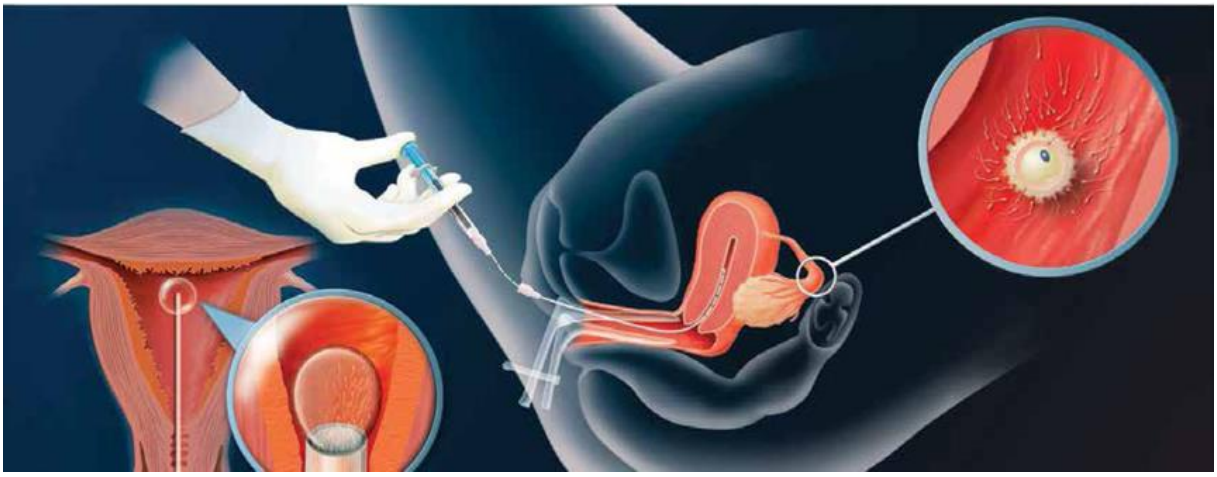

Figure 3 : Déroulement d'une insémination intra utérine. (J. Herrero Garcia, EMD Serono, Canada)

f) Test de grossesse.

Un dosage sanguin des βhCG sera réalisé 14 jours après l'insémination (même si des saignements surviennent). Celui-ci est renouvelé 48 heures après s'il est positif. Si le 2ème prélèvement confirme la grossesse, une échographie de contrôle est prévue 15 jours après.

g) Modalités.

Le nombre de tentatives, de 4 à 6, sera déterminé par le praticien en accord avec le couple. La tendance actuelle est de proposer 4 tentatives car 95% des grossesses par IIU surviennent sur les 4 premières, contre 5% sur les 2 dernières. En l'absence de prise en charge, ce geste reste possible mais entièrement à la charge du couple.

3. La fécondation *in vitro*.

a) Définition.

Elle est pratiquée en France depuis 1981. La FIV permet la rencontre à l'extérieur de l'organisme d'un ovocyte et d'un spermatozoïde, puis son développement embryonnaire en laboratoire, suivi d'un transfert de cet embryon dans la cavité utérine.

Selon le type de mise en fécondation, 3 types de FIV sont distingués :

- la FIV classique où les spermatozoïdes sont mis en contact avec l'ovocyte ;
- la FIV ICSI (intracytoplasmic sperm injection) et la FIV IMSI (intracytoplasmic morphologically selected sperm injection), où la fécondation se fait par micro injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte.

L'ICSI est une technique microscopique permettant de visualiser les principales anomalies morphologiques spermatiques (grossissement × 400) et ainsi de sélectionner les spermatozoïdes dont la morphologie est la plus typique.

L'IMSI, avec un très fort grossissement (× 1 000), peut observer plus en détail la morphologie des spermatozoïdes notamment la présence de vacuoles au niveau de leurs têtes.

b) Indications.

Les indications principales de la FIV sont :

- l'obturation ou l'absence des trompes ;
- les dysovulations sévères ;
- les altérations modérées à sévères des paramètres spermatiques ;
- les échecs d'IIU.

L'ICSI est plus particulièrement indiquée :

- dans les altérations sévères des paramètres spermatiques (lorsque moins de 500 000 spermatozoïdes mobiles sont récupérés après préparation) ;
- dans les échecs de fécondation en FIV classique ;
- lorsque le nombre d'ovocytes recueillis est faible ;
- lors de présence d'anticorps anti spermatozoïdes.

L'IMCI est indiquée en cas :

- d'antécédents d'échecs d'implantation ou de fausses couches spontanée à répétition ;
- d'un taux de fragmentation de l'ADN spermatique élevé ;
- d'absence de blastocyste après culture prolongée ;
- d'une infertilité inexpliquée.

c) La stimulation ovarienne.

L'objectif principal de la stimulation ovarienne est d'initier et soutenir artificiellement la croissance des follicules sélectionnables (34) jusqu'au stade pré-ovulatoire (16-22 mm). La FIV nécessite un nombre plus important d'ovocytes, pour que le choix des embryons les plus aptes au transfert embryonnaire soit le plus aisé possible.

L'administration de FSH, en association ou non avec l'activité LH a pour effet, dans un premier temps, de reproduire l'élévation inter-cyclique de la FSH puis de la prolonger afin de maintenir et accomplir la croissance des follicules sélectionnables recrutés. Une échographie endovaginale et un bilan hormonal sont, le plus souvent, effectués à partir du 8ème jour de stimulation et tous les 2 à 3 jours.

Le déclenchement de l'ovulation se fait par administration d'hCG, visant à reproduire la décharge ovulante de LH, lorsqu'un nombre suffisant de follicules est mature (à partir de 17 mm de diamètre) et que le bilan hormonal est satisfaisant. Cette injection doit être réalisée environ 36h avant la ponction ovarienne.

d) La ponction ovarienne.

La ponction a lieu le plus souvent sous anesthésie générale de courte durée ou sous rachis-anesthésie. Elle a lieu environ 36 heures après l'injection d'hCG. Une consultation pré-anesthésique doit être réalisée dans les 15 jours précédents la ponction et est valable 2 mois. La ponction a lieu au bloc opératoire. Après installation en position gynécologique, une désinfection vaginale est nécessaire afin d'éliminer toute substance toxique pour les

ovocytes. La ponction ovarienne est réalisée par voie naturelle par le biais d'une aiguille fixée sur une sonde d'échographie endovaginale, pour assurer un guidage (figure 4).

L'aiguille introduite successivement dans les deux ovaires aspire les ovocytes dans les follicules murs aussi bien qu'immatures. Ces derniers sont isolés au laboratoire par le biologiste.

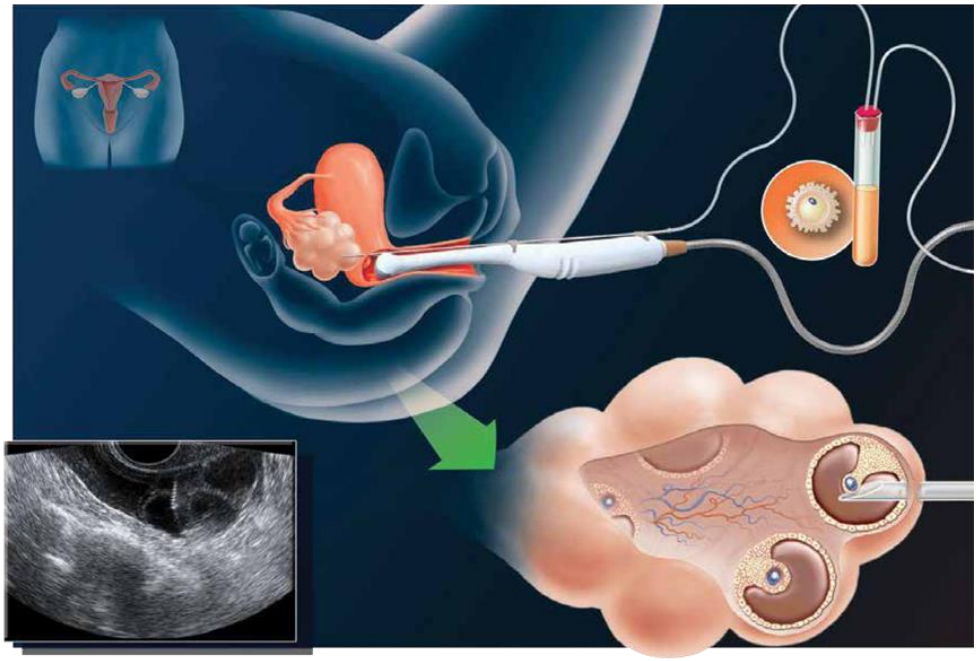

Figure 4 : Déroulement de la ponction ovarienne. (J. Herrero Garcia, EMD Serono, Canada)

e) Le recueil des spermatozoïdes.

Le recueil a lieu par masturbation après une abstinence d'environ 3 jours. La préparation du sperme a pour objectif d'éliminer le liquide séminal et de sélectionner les spermatozoïdes progressifs. Ces derniers sont ensuite placés dans un milieu permettant leur capacitation.

Au cas ou un problème de recueil est envisagé, le sperme est prélevé et congelé au préalable. En cas d'azoospermie, un prélèvement testiculaire ou épididymaire peuvent être effectués. (4)

f) La mise en fécondation des gamètes.

Le jour du recueil ovocytaire, les spermatozoïdes sont préparés au laboratoire. Les plus mobiles et de morphologie la plus typique sont sélectionnés à partir de sperme frais ou décongelé.

Dans le cas d'une FIV classique, les ovocytes et spermatozoïdes sélectionnés (environ 50000) sont mis en contact sur un milieu de culture approprié en incubateur à 37°C (figure 5). (33)

Pour l'ICSI et l'IMSI, l'ovocyte est débarrassé des cellules de la granulosa (ou corona radiata) qui l'entoure (33). Cette étape porte le nom de décoronisation et elle permet de visualiser le stade de maturation nucléaire où l'ovocyte se trouve. Ainsi un spermatozoïde préalablement sélectionné sera micro injecté, sous microscope, dans chaque ovocyte fécondable au stade de métaphase II (figure 6).

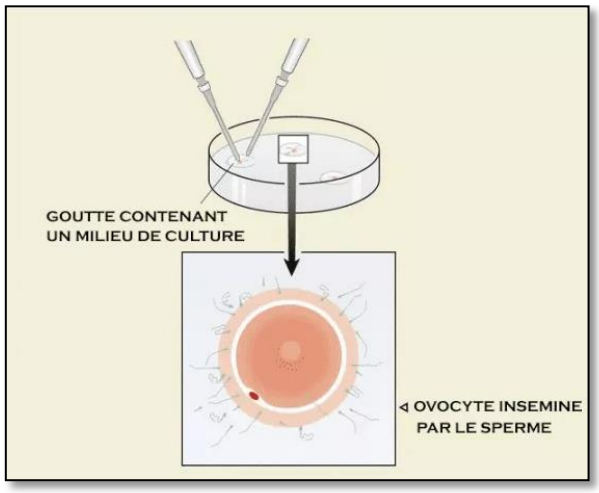

Figure 5 : Déroulement de la FIV classique. (FIV.fr)

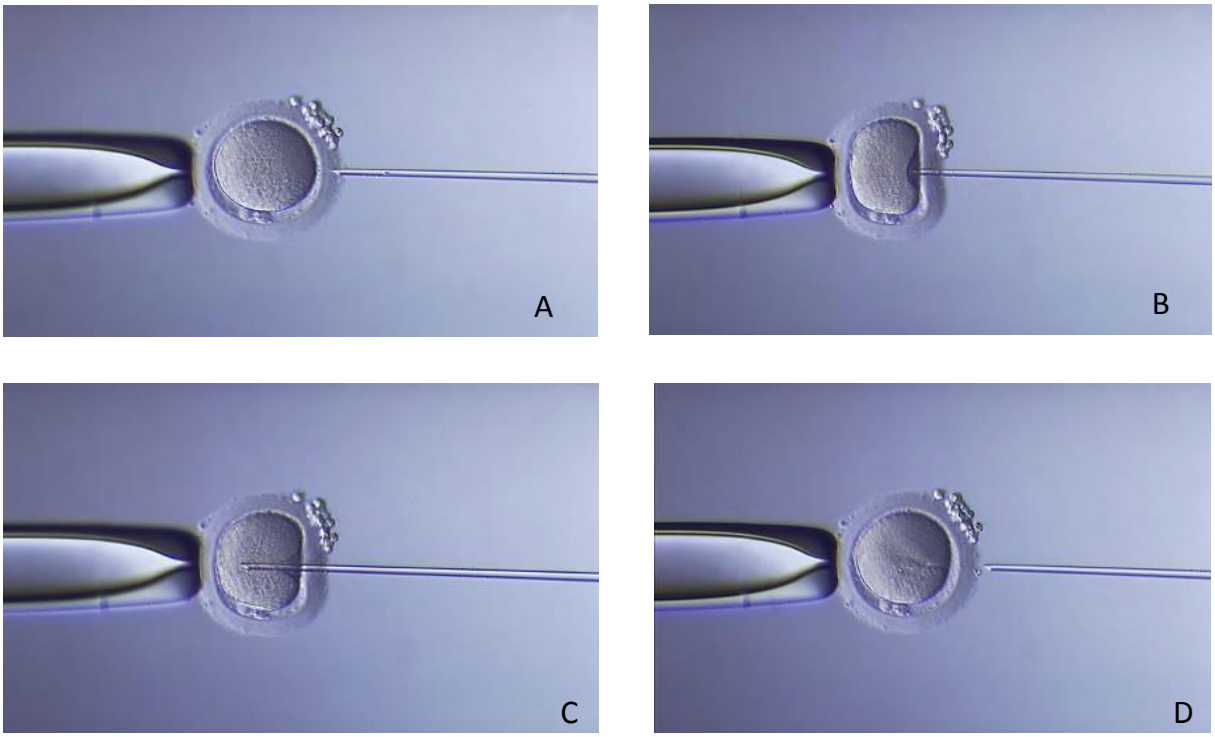

Figure 6 : Injection d'un spermatozoïde dans un ovocyte sous contrôle microscopique lors de FIV ICSI et FIV IMSI. (J. F. Guérin, les techniques biologiques en FIV, volume 5, 2003)

A. Immobilisation de l'ovocyte grâce à la pipette de contention ; B. Pénétration de la micropipette d'injection contenant un spermatozoïde ; C. Injection du spermatozoïde dans l'ovocyte ; D. Retrait délicatement de la micropipette d'injection.

g) Modalités.

Une pause de 4 cycles est observée entre 2 tentatives, suivies ou non de transfert embryonnaire, et de 2 cycles en cas de transfert d'embryons congelés. (33)

h) Les premiers stades du développement embryonnaire.

Les premiers signes de fécondation sont observés, 18 à 22 heures après la mise en contact des gamètes, avec la présence des 2 pronoyaux male et femme ainsi que l'expulsion du second globule polaire. Des embryons de 2 à 4 cellules peuvent être observés 48h après la mise en fécondation signant la fécondation (figure 7). L'équipe biologique peut en apprécier la qualité reposant sur des critères morphologiques à des temps déterminés et choisir le ou

les embryons qui seront replacés. Il peut arriver que le transfert soit effectué sur des embryons de 6 à 8 cellules.

Les embryons surnuméraires de bonne qualité à J2 ou J3 seront congelés pour un transfert ultérieur.

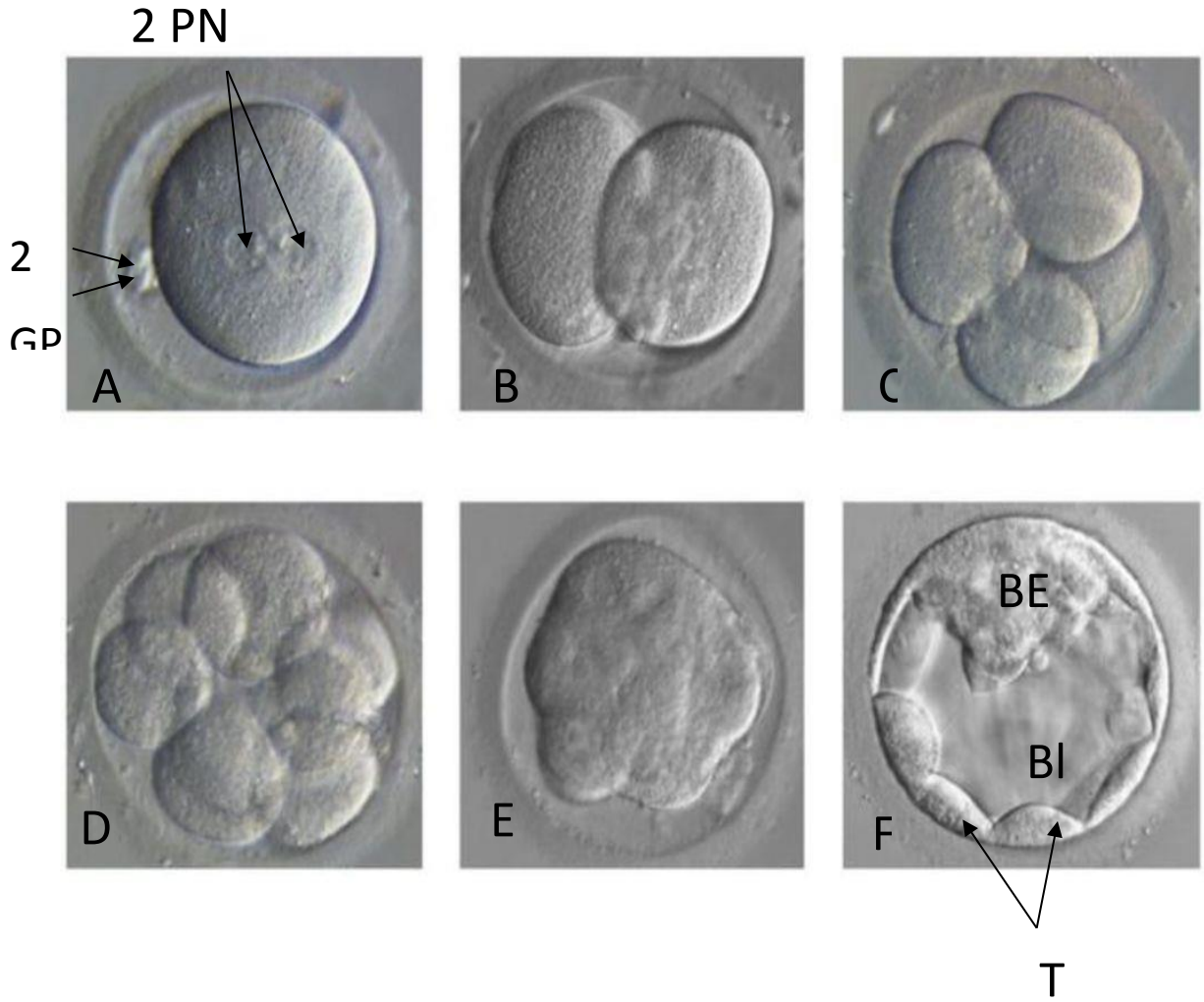

Figure 7 : Développement embryonnaire de J1 à J5. (J. F. Guérin, les techniques biologiques en FIV, volume 5, 2003)

A. Zygote (présence de deux pronucléi et de deux globules polaires) 17-18 heures après mis en contact des gamètes ; **B.** Clivage précoce à J1, embryon typique à 2 cellules ; **C.** Embryon typique à 4 cellules à J2 ; **D.** Embryon typique à 8 cellules à J3 ; **E.** Embryon au stade de Morula à J4 ; **F.** Embryon au stade blastocyste à J5. BE= Bouton Embryonnaire, Bl= Blastocèle, T= Trophoectoderme.

i) La culture prolongée.

Il est possible de pratiquer une culture prolongée des embryons, c'est à dire jusqu'au stade de blastocyste à J5-J6. Cette culture prolongée permet d'effectuer un transfert dans le même laps de temps que celui retrouvé lors de la reproduction naturelle. En effet, c'est à ce stade que l'embryon arrive dans la cavité utérine. De plus, en comparaison d'un transfert au stade clivé, le transfert au stade blastocyste présenterait des contractions utérines moins importante, induisant ainsi un meilleur pronostic pour l'implantation (35)

Ensuite l'intérêt porte également sur le transfert et la cryopréservation, en sélectionnant des embryons avec le meilleur potentiel de développement. Seulement 50% des blastocystes atteignent ce stade. De plus, ils seraient moins fréquemment porteurs d'anomalie chromosomiques que les embryons n'atteignant pas ce stade (36)

j) L'éclosion assistée.

La zone pellucide (matrice acellulaire glycoprotéique de 10 à 20 µm d'épaisseur), entourant l'ovocyte, a plusieurs rôles. Elle permet notamment de bloquer une polyspermie après fécondation en se modifiant et de protéger l'embryon lors des premières divisions. Enfin, elle se rompt avant l'implantation laissant éclore l'embryon.

Cependant, en FIV des échecs d'implantation peuvent résulter de l'impossibilité de l'embryon à sortir de la zone pellucide. Ainsi la technique d'éclosion assistée permet d'affiner cette zone ou de la perforer avant le transfert embryonnaire pour obtenir de meilleurs résultats.

k) Le transfert d'embryons *in utero*.

♦ Stade et nombre d'embryons.

Le transfert d'embryons est réalisé le plus souvent 2 à 3 jours après la ponction ovarienne, mais aussi au stade blastocyste comme précisé précédemment.

Le transfert de 1 à 2 embryons est de règle, en accord avec le couple, afin d'éviter les grossesses à risque. Dans des circonstances exceptionnelles, comme une ultime tentative, 3 embryons pourront être transférés.

♦ Le transfert.

Ce transfert se fait par voie vaginale, en position gynécologique, à l'aide d'un cathéter fin. Le cathéter contenant le ou les embryons chargés par l'équipe biologique sera introduit par le gynécologue dans la cavité utérine à travers le col. Les embryons doucement poussés par l'intermédiaire d'une seringue sont déposés dans la muqueuse utérine à une distance préalablement relevée en échographie.

La présence du conjoint au moment du transfert est obligatoire et aucun transfert ne sera effectué en son absence.

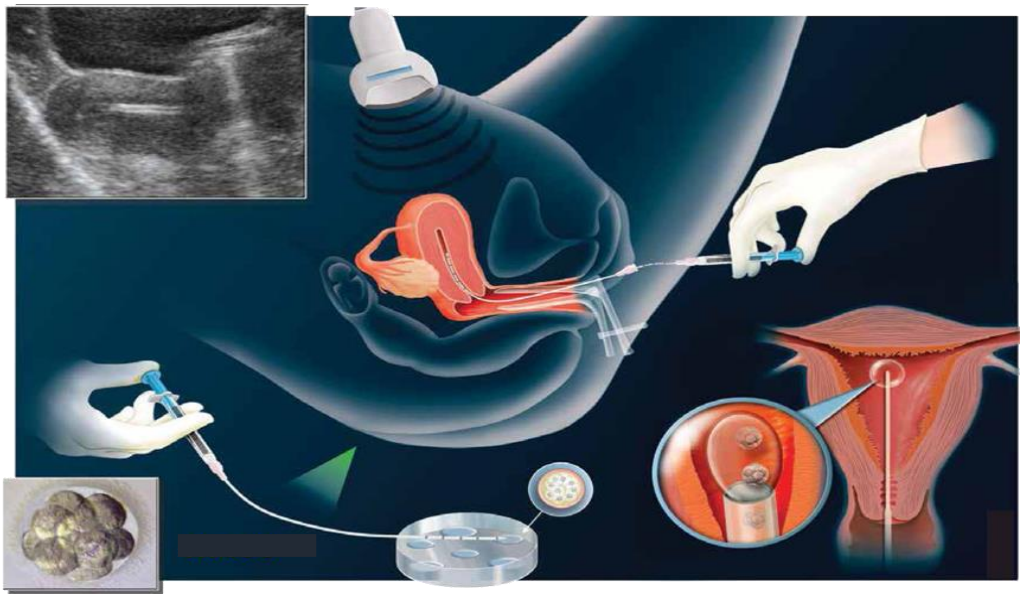

Figure 8 : Déroulement du transfert du ou des embryon(s). (J. Herrero Garcia, EMD Serono, Canada)

I) Le test de grossesse.

Un dosage sanguin des β-hCG est réalisé 14 jours après la ponction ovarienne (même si des saignements surviennent). Celui-ci est renouvelé 48 heures après s'il est positif. Si le 2ème prélèvement confirme la grossesse, une échographie de contrôle est réalisée 15 jours après.

Le début de grossesse est calculé à partir du jour de la ponction.

m) La congélation embryonnaire.

Les embryons surnuméraires et de bonne qualité peuvent être congelés (vitrification) dans un milieu spécifique, sous forme de paillettes, après consentement écrit du couple. Ces embryons sont congelés à J2 ou J3, les autres seront mis en culture prolongée jusqu'à J5 ou J6, ou certains atteindront le stade de blastocyste, puis congelé pour un transfert ultérieur.

Les paillettes sont conservées au laboratoire, dans de l'azote liquide à -196°C. Tous les ans, le couple sera interrogé par courrier sur le devenir de leurs embryons. Le couple peut souhaiter utiliser ces embryons pour :

- un transfert en vue d'une grossesse ;
- faire un don d'embryons à un autre couple ;
- un don à des fins de recherche ;
- ou demander l'arrêt de la congélation.

n) Suivi des grossesses.

La principale particularité de la prise en charge initiale d'une grossesse issue de l'AMP est celle de l'indication d'une échographie précoce, dès la 6ème ou au plus tard la 7ème semaine d'aménorrhée, soit 4 semaines environ après le déclenchement de l'ovulation, le prélèvement folliculaire ou le transfert embryonnaire. Cette échographie précoce a pour but de localiser le sac gestationnel, de déterminer une grossesse multiple ou non et de vérifier l'évolutivité gravidique. Certains centres font faire des dosages quantitatifs répétés de β-hCG plasmatique pour vérifier le doublement de la quantité de cette hormone toutes les 48 à 72 heures.

o) La prise en charge par la sécurité sociale.

La prise en charge des médicaments délivrés en officine, en rapport avec l'AMP, (les analogues de la GnRH, les gonadotrophines chorioniques, les gonadotrophines humaines et les anti-estrogènes) est à 100% sur présentation de l'attestation fournie par la sécurité sociale valable pour une durée d'un à cinq ans. Sur cette attestation est en général noté le

mot stérilité ou une référence à l'article L.322-3-12. Néanmoins, cette prise en charge ne concerne pas les médicaments à vignette bleue (30%) et à vignette orange (15%). A noter que le matériel nécessaire aux injections non fourni dans le conditionnement des médicaments est, lui, non remboursé.

Six inséminations et 4 tentatives de FIV ou FIV-ICSI peuvent être remboursées pour l'obtention d'une grossesse jusqu'au 43ème anniversaire de la femme. On entend par tentative, une stimulation ovarienne suivie d'une ponction folliculaire pour le recueil ovocytaire, le recueil et la préparation des spermatozoïdes et un transfert d'embryons frais (ne sont donc pas comptabilisés les cycles annulés, les ponctions blanches, les ponctions non suivies de transfert et les transferts d'embryons congelés).

Lors de la naissance d'un enfant, le total repart à zéro. L'âge de l'homme n'est pas limité.

IV. Stratégie thérapeutique.

Pour corriger la cause de l'infertilité ou optimiser les résultats des techniques d'AMP, le recours aux traitements chirurgicaux peut être proposer par l'équipe médicale. Cependant, si après chirurgie, une grossesse spontanée n'apparaît pas, le couple est orienté vers la technique d'AMP la plus appropriée à leur cas.

A. Choix de la technique.

Le choix d'une technique par rapport à une autre va se faire en fonction de la ou des causes d'infertilité ainsi que l'âge de la patiente. Ainsi, lors d'infertilité inexpliquée ou de dysovulation, les rapports sexuels programmés sont préconisés.

Après des échecs répétés des rapports programmés, l'équipe médicale peut orienter le couple vers une IIU. Cette dernière est également proposé lors d'anomalies spermatiques modérées, de troubles de l'éjaculation, d'anomalies cervicales, de troubles ovulatoires, d'endométriose ou d'altération partielle des trompes.

La FIV est quant à elle privilégiée en cas d'endométriose sévère, de stérilité tubaire totale, d'anomalies spermatiques modérées ou lors d'échecs répétés d'IIU. La FIV ICSI est envisagée principalement après plusieurs tentatives de FIV non abouties ainsi qu'en cas de stérilité masculine ou d'anomalies spermatiques sévères.

B. Déroulement de l'assistance médicale à la procréation.

Les protocoles associés aux techniques d'AMP se déroulent en 4 phases :

- la stimulation ovarienne (gonadotrophines humaines) ;
- suivie ou précédée éventuellement par une désensibilisation hypophysaire permettant la mise au repos des ovaires (analogue de la GnRH) ;
- le déclenchement de l'ovulation (gonadotrophines chorioniques) ;
- le support de la phase lutéale.

Les protocoles sont toujours associés à un monitorage, échographique et biologique, afin de s'assurer du développement d'un ou plusieurs follicules ovariens matures et de vérifier l'obtention d'un endomètre prêt à recevoir un embryon afin d'augmenter les chances de grossesse.

Un analogue de GnRH est utilisé afin de désensibiliser l'axe hypothalamo-hypophysaire pour réduire le risque d'ovulation spontanée avant le déclenchement programmé de l'ovulation. (37) (38)

C. La stimulation ovarienne.

Selon la technique d'AMP choisie, la stimulation ovarienne conduit à choisir entre deux méthodes différentes :

- le recrutement mono- ou pauci-folliculaire permettant le recrutement de 1 à 2 follicules murs. Il est indiqué lors d'IIU, de rapports programmés ou de transfert d'embryons congelés. Il est possible d'utiliser des antagonistes de la GnRH afin de différer de 1 ou 2 jours le pic de LH (meilleure planification de l'insémination ou du transfert) ;

- le recrutement pluri-folliculaire permettant le recrutement d'une dizaine de follicules murs. Il est indiqué lors de FIV ou FIV ICSI.

D. Les protocoles courants de la stimulation ovarienne en cas de fécondation *in vitro*.

Du point de vue pratique, la stimulation ovarienne en vue de FIV s'effectue à l'aide de protocoles bien établis.

1. Protocoles agonistes longs.

Ce type de protocole est défini par l'établissement d'une désensibilisation hypophysaire complète avant le démarrage de l'administration de gonadotrophines.

Le processus de désensibilisation de l'hypophyse à la GnRH native est obtenu à l'aide des analogues agonistes de la GnRH et nécessite quelques jours. En effet, les agonistes de la Gn-

RH entrainent dans un premier temps une libération transitoire mais puissante de LH et FSH par l'hypophyse (appelé effet flare-up) avant que les récepteurs de cette glande ne deviennent insensibles à la GnRH native.

Il existe deux sortes de protocoles agonistes longs selon la dose d'agoniste de la GnRH administrée :

- le protocole forme retard;
- le protocole forme quotidienne.

Le protocole long forme retard utilise une dose d'agoniste de la GnRH puissante et unique. L'injection, souvent intramusculaire, doit se faire préférentiellement en tout début des règles ou pendant la phase lutéale (figure 9). Cela permet d'éviter la présence du follicule dominant qui peut subir l'atrésie, suite au manque de FSH engendré par l'agoniste de la GnRH.

L'avantage principal des protocoles long forme retard est leur simplicité, bien qu'il soit fréquemment associé à des métrorragies. Par ailleurs, le démarrage de la stimulation ovarienne sera initié sans qu'on se soit au préalable assuré de l'effondrement des taux circulant de LH et d'estradiol.

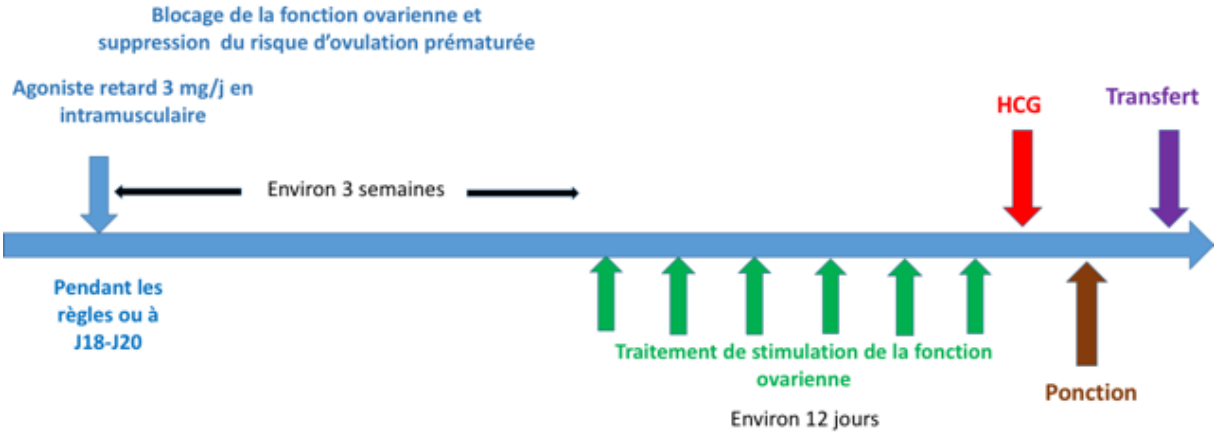

Figure 9 : Protocole agoniste long (forme retard) : schéma thérapeutique. (Le moniteur des pharmacie n°2908)

Le protocole long forme quotidienne est une variante du précédent. Les injections d'agoniste de la GnRH sont répétées quotidiennement et engendrent chacune un mini effet flare up jusqu'à ce que l'hypophyse ne réponde plus aux stimuli de la GnRH. (12) Une autre option, moins invasive et aussi efficace que les injections, est l'administration d'agoniste de la GnRH par voie nasale.

Le démarrage du traitement agoniste se fait souvent après l'ovulation (milieu de phase lutéale) mais certains préfèrent l'utiliser dès le début des règles, pour les mêmes raisons que le protocole retard (figure 10). L'action des agonistes de la GnRH étant dose dépendance, le freinage obtenu est moins prononcé et moins durable avec les protocoles quotidiens par rapport aux protocoles retard.

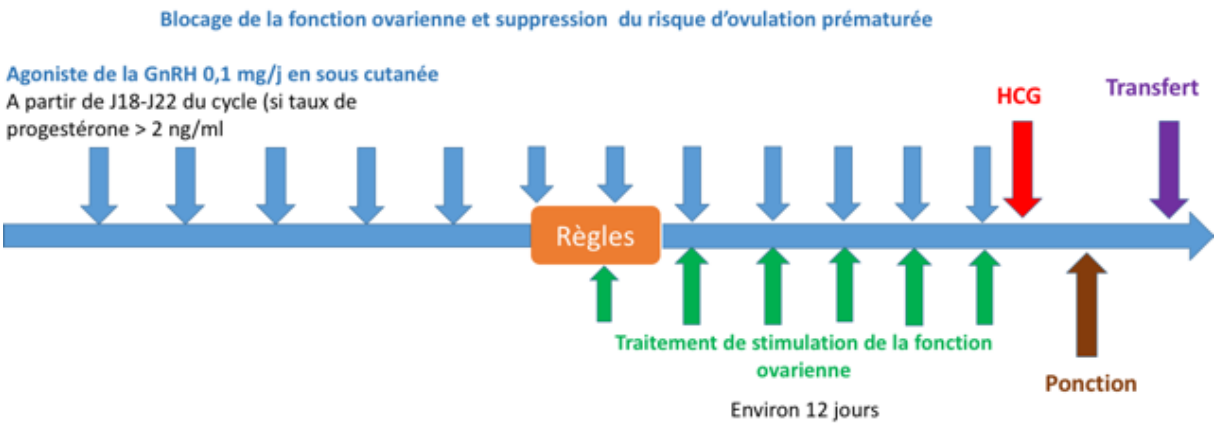

Figure 10 : Protocole agoniste long (forme quotidienne) : schéma thérapeutique. (Le moniteur des pharmacie n°2908)

2. Protocole agoniste court.

Contrairement aux protocoles agonistes longs, le protocole agoniste court est caractérisé par l'instauration du blocage hypophysaire en même temps que l'administration de gonadotrophines exogènes (figure 11). Son but est de profiter de l'effet flare-up des gonadotrophines exogènes pour augmenter la puissance de la stimulation. La durée totale du traitement est plus brève du fait de l'absence de période de freinage de l'hypophyse avant la stimulation. (12)

Ce protocole présente néanmoins un inconvénient, celui d'être associé à un faible recrutement de follicules par rapport aux protocoles longs. Ceci s'explique essentiellement par l'hétérogénéité des tailles folliculaires en début de phase folliculaire (phénomène qui s'accentue avec l'âge de la patiente).

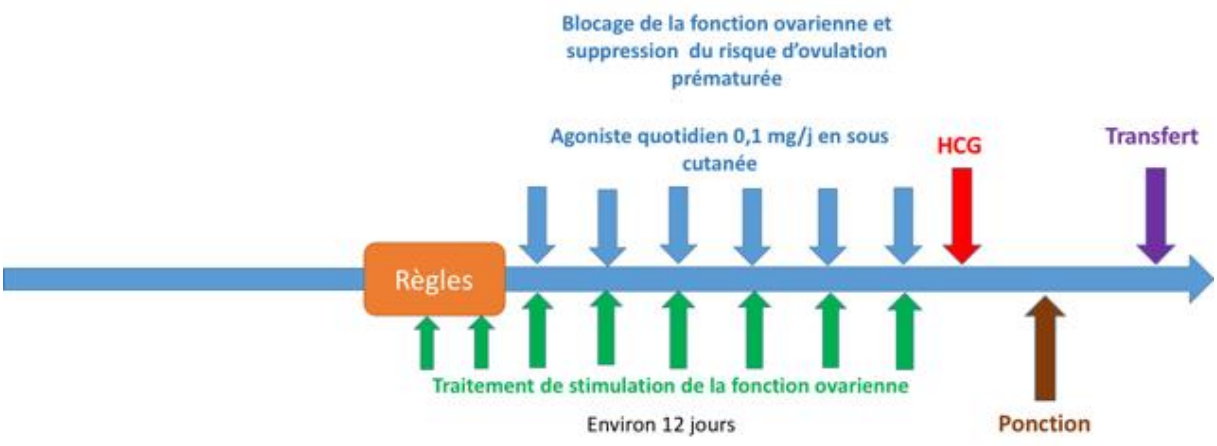

Figure 11 : Protocole agoniste court : schéma thérapeutique. (Le moniteur des pharmacie n°2908)

3. Protocole antagoniste.

Les protocoles antagonistes constituent une alternative intéressante aux protocoles agonistes. Les antagonistes de la GnRH présentent des caractéristiques pharmacologiques différentes des agonistes de la GnRH, notamment un effet suppresseur immédiat de la sécrétion des gonadotrophines (absence d'effet flare-up). Ils permettent une utilisation plus tardive dans la phase de stimulation ovarienne. Il n'y a donc pas de risque de déclenchement involontaire de l'ovulation. (12)

Il existait 2 protocoles antagonistes : le protocole à doses multiples et le protocole à dose unique. Du fait du retrait récent du marché de la dose unique de 3 mg, seul le protocole antagoniste à doses multiples est maintenant disponible. Son administration démarre à J5 ou J6 de la stimulation indépendamment des tailles folliculaires et/ou des dosages hormonaux. Malgré la nécessité d'administration quotidienne de petites doses (0,25 mg/jour) d'antagoniste, son maniement reste plus aisé et le risque de pic intempestif de LH dérisoire (figure 12).

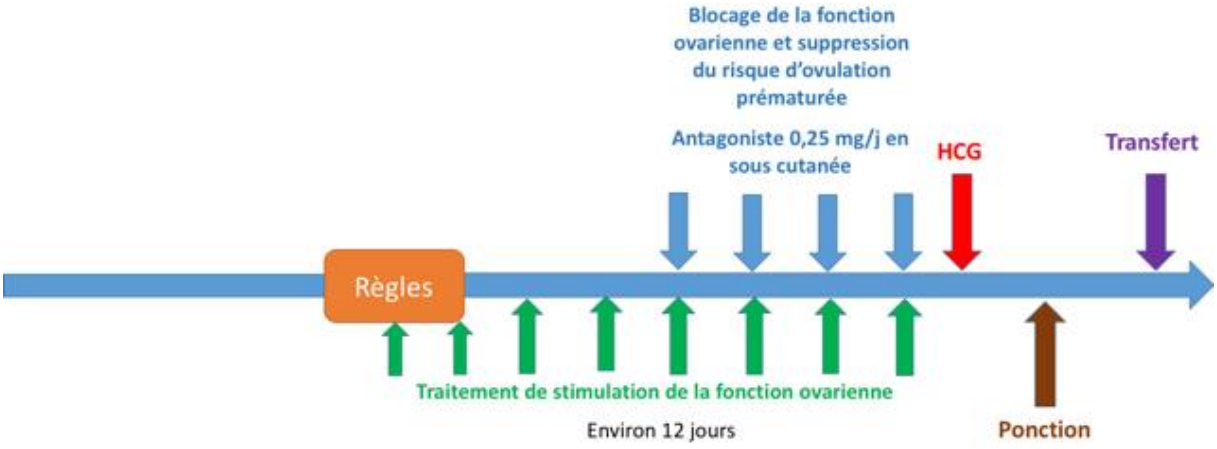

Figure 12 : Protocole antagoniste (doses multiples) : schéma thérapeutique. (Le moniteur des pharmacie n°2908)

Quelque soit le type de protocole, le délai entre la dernière injection d'analogue de GnRH et celle de hCG ne doit pas dépasser 30 heures au risque qu'une ovulation prématurée se produise et remette en cause le protocole.

4. Quelques contraintes physiologiques.

Dans le cycle naturel, les concentrations de FSH endogène augmentent progressivement à partir du 5ème jour qui précède les règles. Pendant la transition lutéo-folliculaire, et selon son seuil de sensibilité à la FSH, chaque follicule sélectionnable se développe plus ou moins rapidement en réponse à la FSH. En conséquence, l'élévation inter-cycle de FSH induit la croissance non coordonnée de certains follicules sélectionnables, se traduisant par une hétérogénéité de leur taille (entre 2-9 mm) en début de phase folliculaire.

En pratique, l'un des impératifs de la stimulation ovarienne pour la FIV est la synchronisation de la croissance des follicules en réponse à la FSH. La décision de déclenchement de l'ovulation sera d'autant plus facile que les follicules auront atteint la taille ovulatoire de façon concomitante. Lorsque les tailles folliculaires sont hétérogènes et que seule une faction des follicules remplit les critères de maturation folliculaire, la décision d'administrer de l'hCG au moment le plus opportun est parfois difficile à prendre. Par conséquent le

nombre d'ovocytes matures et d'embryons obtenus peut diminuer. Ce problème est d'autant plus important chez les patientes âgées et /ou présentant un déficit ovarien, pour lesquelles le pronostic de grossesse est défavorable. Chez ces femmes, l'hétérogénéité de la taille des follicules sélectionnables (39) pourrait induire une perte du rendement de la stimulation.

Contrairement aux petits follicules, les follicules de grandes tailles sont très sensibles à la FSH (34). Par conséquent, l'administration de doses pharmacologiques de FSH depuis le début de la phase folliculaire, lors de la stimulation ovarienne, peut renforcer l'hétérogénéité folliculaire et permettre la maturation finale de certains follicules, tandis que d'autres n'y parviendront pas. L'hétérogénéité de la taille des follicules sélectionnables pourrait expliquer la différence d'efficacité observée entre les divers protocoles de stimulation pour FIV.

A part le blocage hypophysaire induit par les agonistes de la GnRH lors de leur utilisation dans les protocoles agonistes longs, pour optimiser les résultats obtenus, une autre approche est envisageable : l'administration d'une pilule contraceptive avant la stimulation ovarienne (40) (41).

Elle est utilisée dans le but d'améliorer la coordination de la croissance folliculaire grâce à la diminution des concentrations circulantes de gonadotrophines hypophysaire (42), pour permettre un recueil d'ovocyte plus important et d'améliorer les taux de grossesse.

E. Déclenchement de l'ovulation.

Le déclenchement de l'ovulation est réalisé quand les diamètres des follicules pré-ovulatoires ont dépassé 15 mm et que le taux d'estradiol est suffisant (>200 pg/ml). Ce déclenchement de l'ovulation est réalisé par injection par voie intramusculaire d'hCG urinaire (5000 ou 10 000 UI) ou par voie sous cutanée d'hCG recombinante (250 µg).

Ce traitement permet de mimer le pic de LH et donc permet aux ovocytes de reprendre leur méiose.

L'hCG présente un double intérêt :

- elle permet la maturation ovocytaire finale ;
- elle stimule la production endogène de progestérone par de multiples corps jaunes à l'origine du support initial de la phase lutéale précédent l'implantation (43).

F. Support de la phase lutéale.

La phase lutéale est la période située entre l'ovulation et la survenue des règles ou le début de la grossesse. Suite à l'ovulation, induite par le pic de LH ou l'apport exogène d'un bolus d'hCG, le corps jaune est formé par la transformation des cellules de la granulosa et de la thèque en cellules lutéales. La fonction principale du corps jaune est la sécrétion de progestérone par les cellules de la granulosa sous l'effet de la LH. En cas d'implantation, le blastocyste sécrète de l'hCG qui permet le maintien du corps jaune.

La progestérone permet la différenciation de l'endomètre, ce qui le rend apte à l'implantation. Les glandes deviennent tortueuses et les artères sinueuses, le stroma conjonctif est le siège de transformations œdémateuses appelées décidualisation. De plus, la progestérone stimule la production de monoxyde d'azote et induit ainsi une vasodilatation et une augmentation d'apport en oxygène à l'endomètre (45) (46). Par ailleurs, la progestérone inhibe la contractilité utérine en diminuant le nombre de récepteur à l'ocytocine.

Un déficit en progestérone au moment de l'implantation ou en début de grossesse peut être la cause de fausses couches précoces ou d'échecs d'implantation. L'insuffisance lutéale est retrouvée dans 3,5 à 20% des patients infertiles (44). Plusieurs étiologies peuvent être à l'origine d'une insuffisance lutéale, lors des cycles simulés pour une FIV :

- la ponction folliculaire emmène une partie de la granulosa réduisant de ce fait le corps jaune ;
- les analogues du GnRH perturbent la sécrétion naturelle de LH qui est l'élément physiologique de soutien de la phase lutéale. L'impact des agonistes de la GnRH en protocole long, est majeur. Avec des analogues rapides (Decapeptyl® 0,1 mg), l'effet

de blocage de la sécrétion de LH persiste pendant 4 à 6 jours. Avec les analogues retard (Decapeptyl®3 mg), l'effet peut persister durant toute la phase lutéale ;

- les antagonistes du GnRH inhibent la sécrétion de LH. Cet effet est réduit dans le temps par rapport aux analogues, particulièrement avec l'usage des formes quotidiennes ;

Etant donné l'intérêt de la progestérone dans la gestation, la supplémentation est de rigueur. Elle se fait soit par de la progestérone, soit par un médicament ayant un effet LH-like à savoir l'hCG. La voie intra vaginale constitue la voie préférentielle d'administration de progestérone car le passage systémique est réduit (47) et donc l'administration par cette voie permet de diminuer les effets secondaires tels la somnolence.

L'administration d'hCG est largement admise, pour soutenir la phase lutéale (48) malgré le risque d'hyperstimulation dont la probabilité est corrélée à l'importance du bolus initial d'hCG. L'administration d'hCG permet de soutenir le corps jaune et d'augmenter les concentrations en estradiol et progestérone.

V. Les traitements.

A. Les anti-oestrogènes.

Les anti-oestrogènes inhibent de façon compétitive le rétrocontrôle négatif des oestrogènes au niveau hypothalamique. Ceci engendre une stimulation ovarienne modérée en empêchant la sélection du follicule dominant.

Ils sont indiqués en première intention en vue de rapports programmés ou d'une IIU chez les patientes présentant une anovulation ou dysovulation liée à un syndrome des ovaires polykystiques. La haute autorité de santé (HAS) limite la prescription à 9 mois. En AMP, les anti-oestrogènes sont représentés par le citrate de clomifène (Clomid®, Pergotime®).La posologie usuelle du citrate de clomifène est de 50 mg par jour pendant 5 jours du 2ème au 6ème jour du cycle spontané ou induit par les progestatifs en cas d'aménorrhée ou de spanioménorrhée (le plus souvent 10 mg par jour pendant 10 jours de dydrogestèrone).

En cas d'absence de réponse échographique et hormonale, le traitement sera modifié à 100mg/j. S'il n'y a toujours pas de réponse à cette posologie, la patiente est considérée comme résistante au clomifène. Il n'y aura pas augmentation de la posologie en raison des possibles effets anti-oestrogéniques sur l'endomètre à des posologies supérieures. (12) (49)

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles visuels, bouffées de chaleur, céphalées, des troubles digestifs et un syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO).

B. Les analogues de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH).

Les analogues de la GnRH, ou hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, permettent de contrôler la phase de stimulation ovarienne pour éviter une ovulation spontanée ou prématurée et de déclencher l'ovulation à un moment favorable à l'intervention de l'équipe médicale.

1. Les agonistes de la GnRH.

Les agonistes de la GnRH inhibent de manière tardive la sécrétion de GnRH et induisent la chute des taux de FSH et de LH. Il est ainsi obtenu une folliculogenèse de meilleure qualité ainsi qu'un recrutement folliculaire augmenté.

La désensibilisation hypophysaire, induit par les agonistes de la GnRH, équivaut à une ménopause artificielle ce qui explique leurs effets indésirables tels que les bouffées de chaleur, les maux de tête, des troubles de l'humeur, une sécheresse vaginale, l'arrêt des règles, une diminution de la libido, des douleurs pelviennes ainsi que des dyspareunies (phénomène réversible dès l'arrêt du traitement).

En cas de saignement génitaux d'étiologie inconnue, les agonistes de la GnRH sont contre-indiqués.

Depuis l'arrêt de commercialisation de l'acétate de buséréline (Supréfact®), en solution injectable et en solution nasale, en juillet 2016, les agonistes de la GnRH sont représentés uniquement par le Synarel® et le Decapeptyl® LP 3mg et 0,1mg. (12)

Ils sont administrés par voie sous cutanée (Decapeptyl® 0,1 mg), par voie intramusculaire (Decapeptyl® LP 3 mg), ou par voie nasale (Synarel®).

a) DECAPEPTYL®Triptoréline.

Deux dosages sont indiqués dans le cadre d'une prise en charge en AMP :

- le Decapeptyl® 0,1mg dont le conditionnement contient 7 flacons de lyophilisat et 7 ampoules de solvants de 1 ml ;
- et le Decapeptyl® 3mg à libération prolongée pour une administration unique (1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant de 2 ml, une seringue et 2 aiguilles). (49)

b) SYNAREL® Acétate de Nafaréline.

Synarel® se présente sous forme de flacon pour pulvérisation nasale. Le flacon contient 60 doses et chaque dose contient 0,2 mg d'acétate de Nafaréline.

Synarel® est également utilisé dans l'endométriose mais pour une durée limitée de 6 mois (car risque d'ostéoporose).

Sa posologie, dans le cadre d'un protocole d'AMP, est d'une pulvérisation dans une narine le matin et une pulvérisation dans l'autre narine le soir (peut être doublé si besoin). (49)

2. Les antagonistes de GnRH.

Les antagonistes de la GnRH, Cetrotide® et Orgalutran®, provoquent un blocage immédiat de l'ovulation. Ils sont mieux tolérés que les agonistes. Ces 2 spécialités s'administrent par voie sous cutanée une fois par jour (0,25 mg /j de cetrorelix ou de ganirelix).

Ils sont contre-indiqués en cas de ménopause et d'hypersensibilité à la GnRH ou à l'un des excipients. (12) (49)

a) CETROTIDE® cetrorelix.

A ce jour, il existe uniquement Cetrotide® 0,25 mg (depuis l'arrêt de commercialisation du Cetrotide® 3 mg le 14/05/2013).

Son conditionnement contient le cetrorelix, sous forme de poudre contenu dans un flacon délivré avec un solvant pour la préparation injectable dans une seringue pré-remplie, 2 aiguilles et 2 tampons imbibés d'alcool. (12) (49)

b) ORGALUTRAN® ganirélix.

Orgalutran® est une solution injectable à 0,25 mg/0,5 ml dans une seringue pré-remplie (boite de 1 et 5 seringues).

C. Les gonadotrophines humaines.

Les gonadotrophines humaines sont d'origine urinaire (Menopur®, Fostimon®) ou produites par génie génétique (Gonal-F®, Puregon®, Luveris®, Pergoveris®). Elles ont une efficacité supérieure au citrate de clomifène. En fonction des quantités injectées, il est obtenu un ou plusieurs follicules de qualité.

Il y a des gonadotrophines à activité FSH (la follitropine alfa (Gonal-F®), la follitropine beta (Puregon®) et l'urofollitropine (Fostimon®)), d'autres, à activité LH (la lutropine alfa (Luveris®)), et enfin des gonadotrophines à activité mixte (Pergoveris® (follitropine et lutropine alfa) et Menopur® (menotropine, hormone gonadotrophine post-ménopausique) avec prédominance de l'activité FSH). (12)

Lorsque la réponse optimale est obtenue, une injection unique de 250 microgrammes d'hCG humaine recombinante ou de 5 000 à 10 000 UI d'hCG urinaire est administrée 24 à 48 heures après la dernière injection de follitropine.

En plus de provoquer le développement de follicules de De Graaf matures chez la femme, la follitropine induit la spermatogenèse chez l'homme (atteint d'hypogonadisme hypo-gonadotrophine congénital ou acquis), en association à l'hCG. Ainsi chez l'homme, la follitropine est administré à raison de 150 UI 3 fois par semaine pendant 4 mois au minimum. Un spermogramme est alors effectué 4 à 6 mois après le début du traitement.

Toute les gonadotrophines humaines s'administrent par voie sous cutané. La voie intra musculaire est également possible pour le Menopur®, le Puregon® (50 et 75 UI) et le Fertistartkit®.

1. FSH.

La sensibilité à la FSH étant très variable d'une femme à l'autre, la posologie est ajustée individuellement en fonction de la réponse ovarienne. La dose initiale est comprise entre 150 et 225 UI/j. Elle est ajustée ensuite individuellement en fonction de la réponse ovarienne à des doses ne dépassant pas 450 UI/j.

Elles ne doivent pas être utilisées en cas d'hypersensibilité aux gonadotrophines, de tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, de cancers de l'ovaire, du sein, de l'utérus, de kystes ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un SOPK, de saignements gynécologiques d'origine inconnue, d'insuffisance ovarienne primaire, de malformation des organes génitaux incompatible avec la grossesse, de fibrome utérin incompatible avec la grossesse, d'insuffisance testiculaire primaire, d'antécédent de SHO, lors d'un cycle précédent de

stimulation ovarienne contrôlée ayant abouti à plus de 30 follicules supérieure ou égal à 11 mm mesurés par échographie ou un compte de follicule antraux supérieure à 20.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, nausées, fatigue ou tensions mammaires, somnolence, réaction au site d'injection, vertige, accidents d'hyperstimulation ovarienne se traduisant par une augmentation de la taille des ovaires, prise de poids, douleurs abdominales, nausées et vomissements, élévation trop importante du taux d'estradiol plasmatique en rapport avec des kystes ovariens bilatéraux et intolérance locale au point d'injection (rougeur, douleur, hématome). (49)

Chez l'homme peuvent apparaître une gynécomastie, de l'acné et une prise de poids.

a) Follitropine alfa.

Il existe actuellement sur le marché trois spécialités contenant de la follitropine alfa : le Gonal-f®, l'Ovaleap® et le Bemfola®.

♦ Gonal-f®.

Il existe 5 dosages de Gonal-f® :

- Gonal-f® 75 UI et 1 050 UI sous forme de poudre contenu dans un flacon (délivré avec une seringue pré-remplie de 1 ml de solvant, boite de 1) ;
- Gonal-f® 300 UI, 450 UI, et 900 UI contenu dans un en stylo pré-rempli (boite de 1) ;

♦ Ovaleap®.

Ovaleap® est un bio similaire de Gonal-f®. Il se présente en 3 dosages de cartouches pour stylo : 300 UI, 450 UI et 900 UI chacun contenu dans une cartouche (délivré avec 10 aiguilles, 20 pour le 900 UI). Ovaleap® s'administre avec le stylo Ovaleap Pen®. (50)

♦ Bemfola®.

Bemfola se présente sous forme de solution injectable, en stylo pré-rempli (boite de 1). Il existe 5 dosages : 75 UI, 150 UI, 225 UI, 300 UI, 450 UI. (51)

b) Follitropine béta.

La follitropine béta est représentée uniquement par une spécialité qu'est Puregon®.

♦ Puregon®.

Il existe en six dosages dont deux (50 UI et le 75 UI) sont administrés soit par voie sous cutanée soit par voie intramusculaire (boîte de 5 flacons remplis à 0,5 ml).
Les autres dosages (300 UI, 600 UI et 900 UI) sont administrés uniquement par voie sous cutanée avec le Puregon Pen® et se présentent sous forme de cartouche (une cartouche+ aiguilles/conditionnement).

c) Urofollitropine.

Actuellement Fostimonkit® est l'unique représentant de l'urofollitropine.

♦ Fostimonkit®.

Il existe 4 dosages de Fostimonkit® : 75 UI, 150 UI, 225 UI et 300 UI. Ils se présentent sous forme de poudre contenu dans un flacon (délivré avec une seringue pré-rempli d'un millilitre de solvant et 2 aiguilles, 1 pour la reconstitution et 1 pour l'injection sous cutanée, boite de 1 ou 5). (12)

d) Corifollitropine alfa.

Une seule spécialité contient de la corifollitropine alfa : Elonva®.

♦ Elonva®.

La corifollitropine alfa, glycoprotéine produite par la technique de l'ADN recombinant, est un stimulant folliculaire à effet prolongé ayant le même profil pharmacodynamique que la FSH, mais avec une durée d'activité nettement prolongée. En raison de sa capacité à déclencher et à maintenir la croissance de multiples follicules pendant une semaine entière, une seule injection sous cutanée d'Elonva® suffit pendant les 7 premiers jours d'une stimulation ovarienne contrôlée.

Il existe la Corifollitropine alfa 100 g/0,5 ml, indiquée chez les femmes de poids corporel inférieur ou égal à 60 kg et la Corifollitropine alfa 150/0,5 ml, indiquée chez les femmes de poids corporel supérieur à 60 kg.

Ils se présentent sous forme de solution injectable en seringue pré-remplie (délivré avec une aiguille). (52)

2. LH.

La LH utilisée est produite par génie génétique (r-LH). Il s'agit de la lutropine alfa, seule représentant de cette classe médicamenteuse.

♦ Luveris®.

La lutropine alfa est dosé à 75 UI et est contenue dans un flacon de poudre. Elle est délivrée avec un flacon de 1 ml de solvant (boite de 1 ou 3). Ce médicament est utilisé en association à la FSH pour provoquer le développement de follicules.

Le traitement est initié à la dose quotidienne de 75 UI de lutropine alfa, injectée en sous-cutané et associée à 75 à 150 UI de FSH. (49)

3. Association FSH et LH.

Il existe une seule spécialité, Pergoveris®, qui contient à la fois une FSH et une LH permettant de stimuler le développement folliculaire. Il s'agit d'une association de follitropine alfa et de lutropine alfa.

♦ Pergoveris®.

Pergoveris® est une association de 150 UI d'hormones folliculo-stimulante (r-hFSH) et de 75 UI d'hormone lutéinisante (r-LH) par millilitre, posologie nécessaire à la maturation normale des gamètes et à la production hormonale ovarienne (flacon de poudre et flacon de 1 ml de solvant, boite de 1 ou 10 flacons).

Le traitement est commencé par l'injection quotidienne d'1 flacon (150 UI/75 UI). Si une augmentation de la dose de FSH est nécessaire, il faut ajuster la dose par paliers de 37,5 ou de 75 UI en utilisant une spécialité de follitropine alfa (Gonal-f®). (49)

4. Activité mixte.

La seule hormone possédant une activité mixte est la Menotropine. Il s'agit d'une gonadotrophine ménopausique humaine (hMG) qui possède une activité FSH (prédominante) et une activité LH.

♦ Menopur®.

Le Menopur® se présente sous deux dosages : 75 UI/ml et 600 UI/ml. Le premier est contenu dans une poudre et est délivré avec une ampoule de 1 ml de solvant. Son administration se fait par voie intramusculaire ou par voie sous cutanée (boîte de 5 flacons + ampoules de solvant).

Le deuxième est également contenu dans une poudre mais se diffère par l'accompagnement d'une seringue de 1 ml de solvant, d'une 1 aiguille, de 9 compresses d'alcool et de 9 seringues pour injection munies d'aiguilles et graduées en unités FSH/LH.

Chez la femme, la posologie quotidienne initiale est de 1 à 2 flacons de Menopur®, soit 75 à 150 UI d'activité FSH/LH. Une augmentation progressive de la dose jusqu'à 4 flacons, en fonction de la réponse individuelle surveillée, est possible.

5. Association Menotropine et hCG.

Cette association permet une activité LH égale à l'activité FSH par l'ajout d'hCG à activité LH, d'origine placentaire.

♦ Fertistartkit®.

Il existe 2 dosages : 75 UI (boite de 5 et boite de 10 Flacons de poudre + solvant en seringues pré-remplies + 2 aiguilles) et 150 UI (boite de 5 et boite de 1 Flacons de poudre + solvant en seringues pré-remplies + 2 aiguilles). (53)

D. Les gonadotrophines chorioniques.

L'hCG mime le pic naturel de LH, induisant ainsi le déclenchement de l'ovulation du ou des follicules matures. Deux produits sont disponibles, Ovitrelle® (choriogonadotrophine alfa produite par génie génétique) et Gonadotrophine chorionique Endo®, extraite de l'urine de femme enceinte. Cette dernière peut être aussi prescrite après l'ovulation comme soutient de la phase lutéinique dans certains cas. L'injection s'effectue lorsque la croissance folliculaire adéquate est obtenue. Lors d'une FIV ou FIV ICSI, l'heure d'injection de l'hCG est très importante car elle est déterminée par l'heure de passage au bloc opératoire (24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophine humaine). (12)

Les effets indésirables sont essentiellement des réactions cutanées transitoires au point d'injection (rougeur, douleur, brulure, prurit), des maux de tête et un SHO (y compris dans les 2 semaines suivant la dernière injection). Chez l'homme, lorsqu'il est atteint d'un déficit hormonal, l'utilisation d'une gonadotrophine chorionique peut entrainer une gynécomastie et une prise de poids.

De nombreuses contre-indications sont à prendre en considération avant de débuter le traitement. Elles sont répertoriées dans le tableau ci dessous.

Tableau n°2 : Contre-indications des gonadotrophines chorioniques. (vidal 2015)

Générale	Chez la femme	Chez l'homme
Hypersensibilité aux gonadotrophines.	Cancers de l'ovaire, du sein, de l'utérus.	Tumeur testiculaire, de la prostate, du sein.
Tumeur de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.	Kystes ou hypertrophie ovarienne, sans relation avec un syndrome des ovaires polykystique.	Stérilité mécanique.
Endocrinopathie extragonadiques non contrôlées.	Saignements gynécologiques d'origine inconnue.	Insuffisance testiculaire primitive.
Accidents thromboemboliques évolutifs.	Malformation des organes génitaux incompatible avec une grossesse.	
Enfant et adolescent de moins de 18 ans.	Insuffisance ovarienne primitive	
	Femme ménopausée.	
	Grossesse extra-utérine au cours des 3 derniers mois.	

- Gonadotrophine chorionique Endo®.

Gonadotrophine chorionique Endo® se présente sous deux dosages, l'un à 1 500 UI, et l'autre 5 000 UI. Tous deux se présentant sous forme de poudre contenue dans une ampoule, délivrée avec des ampoules de 1 ml de solvant (boite de 3 pour le 1500 UI et boite de 1 pour le 5 000 UI).

En dehors du déclenchement de l'ovulation, la gonadotrophine chorionique endo® est indiquée pour stimuler la spermatogenèse chez l'homme atteint d'hypogonadisme hypogonadotrophique ainsi que dans le test à l'hCG pour l'exploration testiculaire, notamment la fonction Leydigienne. Enfin elle également indiquée chez le jeune garçon dans dans certain cas de cryptorchidie.

Ainsi dans la stimulation de la spermatogenèse, la posologie est de 1 500 à 3 000 UI, 2 fois par semaine pendant 6 à 18 mois. Dans la cryptorchidie, la posologie est de 100 UI/kg tous les 4 jours pendant 3 à 4 semaines. Enfin pour l'exploration testiculaire, la posologie est de 6 à 7 injections, tous les 2 à 3 jours, de 1 500 UI chez l'enfant et 5 000 UI chez l'adulte.

Son administration s'effectue uniquement par voie intramusculaire. (12) (49)

- Ovitrelle®.

Ovitrelle® contient 250 microgrammes de solution injectable d'hCG contenu dans un stylo pré-rempli à usage unique, délivré avec 1 aiguille d'injection (boite de 1).

La posologie classiquement est de 250 microgrammes maximum (1 stylo) après l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. Son administration est réalisée par voie sous cutanée. (12) (49)

E. Médicaments de la phase lutéale.

1. La progestérone.

Elle induit des modifications histologiques et de l'expression des gènes endométriaux qui rendent l'endomètre réceptif 5 à 6 jours après l'ovulation ; elle entraine une baisse des contractions utérine et est favorable à l'implantation embryonnaire.

Il y a une fenêtre d'introduction de la progestérone entre le soir de la ponction (48 heures après le déclenchement de l'ovulation) et 3 jours après cette dernière (55). Un début plus précoce ou tardif serait délétère (56). Les données physiologiques suggèrent un bénéfice potentiel à débuter 2 jours après la ponction ovarienne car l'imprégnation en progestérone endogène reste très élevée jusqu'à cette date (cependant il n'y a pas d'essai randomisé l'attestant formellement).

La progestérone ne doit pas être utilisé en cas de saignements vaginaux n'ayant pas fait l'objet de diagnostic, un cancer du sein ou des organes génitaux connu ou suspecté, une porphyrie, une fausse couche précoce incomplète ou une grossesse arrêtée et en cas d'antécédent de troubles thrombo-emboliques.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont une somnolence, des crampes, une sensibilité mammaire ou des céphalées.

Il existe 3 modes d'administration : orale, vaginale ou parentérale (intramusculaire ou sous cutanée). Par voie orale, la biodisponibilité est moindre en raison du premier passage hépatique. En comparaison à la voie vaginale, la voie intramusculaire ou sous cutanée permet d'obtenir des taux plasmatiques plus élevés mais avec des concentrations plus basses au niveau de l'endomètre (54). Un gel vaginal, mis sur le marché récemment, ne montre pas de différence en terme d'efficacité. Il présente cependant un avantage en termes de confort de la patiente. En France, c'est la progestérone micronisée par voie vaginale à la dose de 600 mg/jour qui est utilisée quasi exclusivement.

a) Voie orale ou vaginale.

Les représentants sont Utrogestan® et Estima®. Leur posologie est de 200 à 600 mg par jour, réparti en 3 prises, à partir du 2ème jour après l'ovulation puis durant 3 mois si la grossesse est confirmée.

Par voie orale, la prise du soir, au moment du coucher, sera préférée pour minimiser les effets indésirables tels que les sensations vertigineuses et la somnolence. (12)

b) Voie intramusculaire ou sous cutanée.

Progiron® est le seul représentant de cette voie, il est administré soit par l'une soit par l'autre voie. Il est indiqué lorsque la patiente présente une intolérance à la forme vaginale. La dose utilisée est de 25 mg (1 flacon de solution) par jour. Il présente des conditionnements contenant 7 flacons.

c) Gel vaginal.

Crinone® est le premier gel vaginal à base de progestérone. Indiqué dans le cadre d'une AMP. Il permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique. Il s'administre une seule fois par jour, au lieu de deux à trois fois par jour avec les capsules vaginales.

Sous forme de gel vaginal, Crinone® contient 80 mg de progestérone par gramme de gel. Le Crinone se présente sous forme d'applicateur (boite de 15) à usage unique délivrant 1,125 g de gel. Chaque applicateur délivre ainsi 90 mg de progestérone.

Des pertes vaginales contenant de petits granules blancs à beige peuvent apparaître jusqu'à plusieurs jours après utilisation. Elles résultent d'une possible accumulation de gel. L'agglutination, la solidification ou l'accumulation du gel peut s'accompagner d'irritations, de douleurs ou de gonflements du vagin. (57)

2. L'acide acétylsalicylique.

L'acide acétylsalicylique est utilisé à faible dose 100 à 160 mg/jour. Il s'agit d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase possédant un effet antiagrégant plaquettaire. Il a également un effet vasodilatateur et augmente le flux sanguin périphérique et donc utérin.

L'effet bénéfique de l'aspirine est établi chez les femmes atteintes du syndrome des anti-phospholipides et présentant des fausses couches à répétition. Il est aussi démontré que l'aspirine peut prévenir la pré-éclampsie chez les femmes à risque.

Ainsi Aspegic® et Kardegic® sont utilisés, hors AMM, à partir de la 3ème fausse couche, ou au bout de 3 transferts d'embryons n'ayant pas abouti, 48 heures après le déclenchement de l'ovulation.

3. Héparine de bas poids moléculaire.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont la forme dépolymérisée de l'héparine avec une demi-vie plus longue et une augmentation de la biodisponibilité. L'héparine exerce son effet anti-thrombotique par l'inhibition du facteur Xa et de la thrombine. En plus de son action sur la coagulation, l'héparine influe sur l'implantation embryonnaire par divers mécanismes :

- l'inhibition de la production d'Insuline Like Growth factor-Binding Protein (IGF-BP) ;
- la réduction de l'expression des molécules d'adhésion telles que l'E-cadhérine qui favorise l'invasion trophoblastique ;
- la modulation de réponses inflammatoires (58).

Chez les femmes présentant un syndrome anti-phospholipide, la cascade de la coagulation est activée et la fibrinolyse altérée durant la phase de stimulation ovarienne. La thrombophilie provoque des micro-thrombus sur le site d'implantation embryonnaire conduisant à une altération de l'invasion des vaisseaux maternels par le syncytiotrophoblaste induisant la survenue de fausses couches (58). Chez ces femmes, l'héparine peut potentiellement éviter des anomalies de la placentation et donc des complications obstétricales.

Le niveau de preuve de l'efficacité des HBPM sur l'implantation embryonnaire est faible de telle sorte que son utilisation en routine dans les échecs inexpliqués d'implantation n'est pas justifiée en dehors des cas de thrombophilie (58) (59).

4. Autres médicaments.

a) La vitamine B9.

L'acide folique joue un rôle essentiel dans la synthèse des acides nucléiques et des acides aminés nécessaires à la croissance cellulaire. Un déficit en vitamine B9 provoque un ralentissement de la multiplication des cellules notamment des cellules à renouvellement rapide comme les cellules des lignées sanguines, de l'intestin ou de la peau.

Chez la femme enceinte, les conséquences d'une carence en vitamine B9 sont majeures :

- anomalie du développement des tissus maternels (placenta) ;
- anomalie du développement du fœtus (spina bifida, anencéphalie) ;
- retard de croissance ;
- augmentation du risque de prématurité ;
- faiblesses des réserves en folates chez le nourrisson.

Pour réduire le risque d'anomalie par défaut de fermeture du tube neural (1 grossesse sur 1000 en France), une supplémentation est recommandée au moins 4 semaines avant la conception et 12 semaines après (0,4 mg/j en prévention primaire et jusqu'à 5mg/j en prévention secondaire, lors d'antécédents d'enfants porteurs d'anomalies du tube neural). (49)

b) La metformine.

Hors AMM (autorisation de mise sur le marché), chez les patientes présentant un SOPK, la prise de metformine 500 mg 3/jour, débuté avant la stimulation ovarienne, présente un bénéfice sur l'ovulation mais surtout sur l'incidence des SHO. (60)

c) Les œstrogènes.

Les œstrogènes sont prescrits en soutient durant la phase proliférative de l'endomètre lorsque celui-ci apparaît fin à l'échographie. En effet pendant cette phase, l'endomètre augmente progressivement de volume pour parvenir à une épaisseur entre 7 et 9 mm le jour du pic de LH. Une épaisseur inférieure à 7 mm est corrélée à une diminution de chance de grossesse.

Le traitement est poursuivi jusqu'au test de grossesse (14 jours après l'ovulation) et, en cas de grossesse, pendant 3 mois. Les œstrogènes sont représentés notamment par Provames® dont la posologie, selon les besoins, varie de 2 à 4 mg par jour.

F. Suivi thérapeutique.

Le suivi thérapeutique repose sur des dosages sanguins d'oestradiol et/ou échographies endovaginales des ovaires avant traitement et à intervalles réguliers ensuite pour mesurer le diamètre des follicules, adapter la posologie et surveiller l'apparition éventuelle d'un SHO. Si ce dernier survient, il doit faire l'objet d'une prise en charge thérapeutique.

G. Prise en charge des SHO.

Le SHO est la principale complication des traitements pour l'AMP pouvant engager le pronostic vital. Ce syndrome survient après une stimulation ovarienne quotidienne par des gonadotrophines exogènes et un déclenchement de l'ovulation par hCG, en vue d'une IIU ou d'une FIV. Le SHO peut être précoce (dans les 7 jours après l'injection d'hCG) ou tardif (au-delà).

Il est défini par une augmentation de la taille des ovaires et une perméabilité vasculaire pouvant entrainer un épanchement dans les cavités péritonéales, pleurales et plus rarement, péricardique et également des accidents thromboemboliques. Son traitement est d'abord préventif (adaptation des posologies et monitorage, annulation du déclenchement de l'ovulation).

Le mécanisme principal est une augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine d'une extravasation des liquides, riche en protéines, dans le péritoine, la plèvre ou le péricarde. Cette extravasation s'associe à une déplétion volémique intravasculaire à l'origine d'hypotension orthostatique, d'une tachycardie, d'une oligurie (voire une anurie) et d'une insuffisance rénale fonctionnelle. Des phénomènes trombo-emboliques secondaires à une activation du VEGF (vascular endothelial growth factor) sont également à craindre.

La prise en charge repose sur le repos au lit, des antalgiques, des antiémétiques si nécessaires, des bas de contention, une anticoagulation à doses préventives pendant 6 semaines, une alimentation hyperprotéinée et une restauration de la volémie par un apport hydrique sans restriction afin de ne pas aggraver l'hémoconcentration. Une réhydratation par voie veineuse par du sérum physiologique (500cc/jour) permet de maintenir la tension artérielle et la diurèse en corrigeant l'hypovolémie et l'hypoperfusion rénale.

H. Règles de délivrance.

Ces médicaments sont soumis à des prescriptions réservées aux spécialistes en gynécologie et /ou gynécologie-obstétrique et/ou endocrinologie et métabolisme, émanant du secteur hospitalier ou libéral, excepté pour l'acétate de clomifène qui peut être prescrit par le médecin généraliste. Le renouvellement suit les mêmes règes de prescription.

VI. Conseils.

La grande majorité des médicaments en AMP se présentent sous forme injectable. Il est donc indispensable que le pharmacien maitrise parfaitement les modalités de reconstitution des formes poudre ainsi que les modalités d'administration et de conservation. Ainsi, il sera à même de dispenser les conseils nécessaires aux patientes pour assurer une prise optimale du traitement.

A. Reconstitution des formes « poudre ».

De nombreux médicaments en AMP sont délivrés sous la forme d'une poudre pour solution injectable. La reconstitution du lyophilisat est donc nécessaire et ne doit s'effectuer qu'avec le solvant, eau pour préparation injectable (eau PPI), fourni avec la poudre. Sont concernés, les Flacons poudre associé aux ampoules ou flacons de solvant représenté par Menopur® 75UI, Luveris®, Decapeptyl®, Gonadotrophine chorionique endo® 1500 et 5000UI, Pergoveris® ainsi que les flacons poudre associé à une seringue pré-rempli de solvant que sont Cetrotide®, Gonal® 50 et 1050UI, Fostimonkit® et Elonva®.

La préparation de la solution à injecter repose sur la dissolution du lyophilisat. Pour cela il faut injecter lentement le solvant dans le flacon de poudre. Ceci sera réalisé à travers le bouchon en caoutchouc, en son centre, à l'aide d'une seringue. Afin d'assurer une bonne dissolution, il faut ensuite remuer doucement avant d'enlever la seringue. Une fois que la poudre est dissoute, ce qui habituellement se produit immédiatement, il faut vérifier que la solution obtenue est limpide et ne contient pas de particules. Dans le cas contraire, il ne faut pas l'utiliser. Une fois cette étape réalisée, le flacon doit être retourner, la tête en bas, pour aspirez doucement la solution obtenue dans la seringue et l'aiguille de reconstitution est remplacée par l'aiguille d'injection adéquate. Le produit est ainsi prêt à l'injection.

Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, il est possible, pour certaines spécialités, de dissoudre plusieurs flacons de poudre dans 1 ml de solvant. Pour cela il suffit de procéder comme décrit ci dessus avec le 1er flacon. Cette 1ère dissolution est ensuite injectée dans un 2ème flacon de poudre à l'aide de la seringue de reconstitution et ainsi de suite en fonction du nombre maximum de flacons propre à la spécialité.

Ainsi il est possible de dissoudre dans un millilitre de solvant jusqu'à 3 flacons de poudre pour Luveris®, Menopur® 75 et Gonal-f® 75. Pour Fostimonkit®, le nombre maximum de flacons susceptible d'être dissous dans 1 millilitre de solvant est de 6 flacons pour le dosage 75 UI, 3 flacons pour le dosage 150 UI et 2 flacons pour le dosage 225 UI.

Par ailleurs, la reconstitution de Luveris® et de Pergoveris® peut être ajouté à la follitropine alfa, Gonal-f® 75UI, dans la même injection plutôt que séparément afin d'être co-administré en une seule injection. Dans ce cas, après avoir dissous la poudre de Luveris® ou de Pergoveris®, il faut aspirer dans la seringue la solution comme décrit ci-dessus et la réinjecter dans le flacon de poudre de follitropine alfa.

En revanche, il n'y a pas de mélange possible des solutions injectables reconstituées des autres spécialités avec d'autres médicaments dans une même seringue.

B. Modalités d'administration des injections parentérales.

Les injections se font par voie sous-cutanée ou par voie intramusculaire à l'aide de stylos ou de seringues et avec des aiguilles adaptées pour l'une ou l'autre de ces 2 voies.

Afin d'injecter la quantité exacte souhaitée, il est impératif d'éliminer les bulles d'air de la solution. Pour ce faire, il faut tout d'abord tapoter légèrement sur la partie supérieure du dispositif d'injection pour les faire remonter. Ensuite, il est nécessaire d'effectuer une purge avec une faible quantité de produit en tenant à la verticale la seringue ou stylo avec l'aiguille pointée vers le haut et en poussant sur le piston jusqu'à ce que la première goutte de liquide se forme à la pointe de l'aiguille. Ceci indique que le dispositif est prêt pour l'injection.

L'injection par voie sous-cutanée est directement réalisée dans le tissu conjonctif sous la peau. L'injection sous-cutanée peut être réalisée en auto-injection permettant à la patiente une autonomie vis-à-vis du traitement. Elle requiert cependant une formation préalable donnée par le médecin et/ou le pharmacien. L'injection peut également être réalisée par un tiers, l'infirmière ou le conjoint.

Les zones d'injection sont l'abdomen (en évitant la région de l'ombilic) et la face latérale externe des cuisses, éventuellement la face latérale des bras si l'injection est effectuée par une tierce personne.

L'injection sous-cutanée peut être réalisée avec ou sans pli cutané en fonction de la longueur de l'aiguille et de la zone d'injection. En séparant le tissu sous-cutané du tissu musculaire, le pli cutané limite le risque d'injection intramusculaire. Il est recommandé si la longueur de l'aiguille est supérieure ou égale à 8 mm ou si l'injection est réalisée dans le bras ou la cuisse (tissu sous-cutané plus fin). La piqure se fait perpendiculairement à la peau en injectant doucement le produit et en maintenant l'aiguille dans la peau pendant 10 secondes de façon à garantir l'injection complète de la dose. Après l'injection, il est préférable de ne pas frotter la zone afin de ne pas faire ressortir le produit injecté par pression.

Par ailleurs, l'alternance des sites d'injection au sein d'une même zone permet d'éviter la formation de lipodystrophies (remaniements du tissu adipeux sous-cutané). Enfin, les injections ne doivent pas être réalisées dans les zones de lipodystrophies (absorption irrégulière du principe actif) et jamais directement dans une veine.

L'injection par voie intramusculaire est réalisée, quant à elle, uniquement par une infirmière au niveau du muscle fessier ou de la cuisse. L'injection se fait préférablement en position allongée pour prévenir un malaise vagal et éviter une contraction du muscle fessier.

Que la voie d'injection soit la voie sous-cutanée ou la voie intramusculaire des règles d'hygiène sont à respecter avec lavage des mains et désinfection du site d'injection avec une compresse ou un coton imbibé d'alcool. Concernant les produits conservés au réfrigérateur, il est préférable de les laisser à température ambiante au moins 15-20 minutes avant l'injection. Après l'injection le matériel usagé est jeté dans un collecteur de déchets d'activités de soin à risque infectieux (DASRI). Ces derniers sont disponibles gratuitement auprès des laboratoires et de l'éco-organisme DASTRI.

Les cartouches, les stylos pré-rempli, les solutions reconstituées ne doivent pas être utilisés si la solution contient des particules ou si elle est trouble. Les aiguilles et seringues de

reconstitution ainsi que les aiguilles d'injection, ayant déjà servi, ne doivent jamais être réutiliser.

C. Conservation.

Il est important d'indiquer aux patients les modalités de conservation des différents médicaments délivrés pour préserver leurs intégrités.

1. Avant la première utilisation.

Certains d'entre eux doivent se conserver au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8°C. C'est le cas notamment de toutes les formes stylo et cartouche. Mais aussi du Menopur® 600 et de la seringue pré remplie Elonva®.

Néanmoins, à la sortie de l'officine, certaines spécialités peuvent être conservées à température ambiante pendant un maximum de 3 mois (Gonal-f® stylo, Bemfola®, Puregon® cartouche), d'un mois (Elonva®) ou de 48 heures (Menopur® 600UI) sans être réfrigéré de nouveau.

Les autres médicaments, représenté en grande majorité par les poudres pour solution injectable, sont à conserver dans l'emballage extérieur, à température ambiante, ne dépassant pas 25°C.

2. Après ouverture.

Les médicaments tolèrent 28 jours de conservation à température ambiante ou pourront être conservés pendant 28 jours, au réfrigérateur à condition que la chaine du froid ne soit pas interrompue.

Parmi les spécialités présentés sous forme de poudre, Gonal-f® 75UI, Decapeptyl® 0,1mg, Decapeptyl® LP 3mg, Cetrotide® et Puregon® 50 et 75UI devront être utiliser immédiatement après reconstitution ou ouverture du produit.

Concernant les médicaments nécessitant une conservation au réfrigérateur, le pharmacien peut mettre à disposition, lors de la délivrance, une pochette isotherme pour le transport et indiquer aux patients de les remettre impérativement au réfrigérateur le plus rapidement

possible ou de respecter les délais maximaux autorisés à température ambiante vu ci dessus pour certains d'entres eux.

D. Le Matériel supplémentaire à délivrer.

De nombreuses spécialités destinées à la voie parentérale ne possèdent pas tous les éléments nécessaires pour leur administration. Il est donc indispensable de les fournir, notamment les seringues et les aiguilles pour la reconstitution et l'injection. Les médicaments concernés sont Decapeptyl® 0,1mg, Gonadotrophines Chorionique Endo® 1500 et 5000UI, Pergoveris®, Menopur® 75UI, Luveris®, Progiron®, Puregon® et Gonal-f®.

Ainsi, le pharmacien doit ajouter, en adéquation avec la durée du traitement, le nombre nécessaire de seringues de 2 millilitres, d'aiguilles pour la reconstitution ainsi que d'aiguilles pour l'injection sous-cutanée pour Decapeptyl® 0,1mg, Pergoveris®, Gonal-f® 75UI et 1050UI et Luveris® ou des aiguilles pour l'injection intramusculaire pour Gonadotrophine Chorionique Endo®. Puregon®, Menopur® 75UI et Progiron® pouvant être administrés par voie sous-cutanée ou intramusculaire, le pharmacien délivrera les aiguilles pour administration en fonction de la voie indiquée par le médecin. (figure 13)

Une aiguille est caractérisée par trois critères que sont sa longueur (10-50 mm), son biseau (court, long ou normal) et le diamètre externe de la tige exprimé en Gauge (G) (8-30 G). Plus la Gauge est petite, plus le diamètre de l'aiguille est grand et réciproquement. À chaque diamètre correspond une couleur d'embase définie selon des normes internationales. Une aiguille se choisit en fonction de la voie d'administration en essayant de toujours choisir le plus petit diamètre pour que le geste soit le moins intrusif possible.

Tableau n°3 : Références des aiguilles nécessaires pour la reconstitution et l'injection absentes de certaines spécialités. (Catalogue BD Medical, 2007)

Couleur de l'embase	Longueur en millimètre	Diamètre en Gauge
Aiguille pour reconstitution		
Rose	40	18
Crème	30, 40	19
Jaune	40	20
Aiguilles pour injection		
Voie sous-cutanée		
Bleue	30	23
Violet	25	24
Orange	25	25
Gris	19	27
Voie intramusculaire adulte		
Verte	50	21
Noire	40	22

Le pharmacien peut également fournir à la patiente des tampons imbibés d'alcool (pour la désinfection de la zone d'injection) et un récipient DASRI (pour jeter les aiguilles utilisées, les flacons etc.).

Lors de prescription d'Ovaleap® ou de cartouches de Puregon®, le pharmacien doit s'assurer que la patiente possède le stylo adapté à ces deux spécialités, Ovaleap Pen® ou Puregon Pen®, et le lui délivrer lors de la première délivrance (la sécurité social procède au remboursement d'un stylo tous les deux ans).

La délivrance d'aiguilles et de seringues nécessaires à l'administration des spécialités qui en sont dépourvus sont à la charge de la patiente.

E. A savoir lors de la délivrance des ordonnances d'AMP.

Lors de la délivrance des médicaments pour le traitement de l'infertilité, il est important que le pharmacien rappelle certains éléments à la patiente concernant le traitement et notamment les effets indésirables induits par ce dernier.

1. Les analogues de la Gn-RH.

Le pharmacien délivre les analogues de la GnRH dès présentation de l'ordonnance car le jour d'utilisation n'est pas connu à l'avance et le médicament peut manquer.

Ces injections, lorsqu'elles sont journalières, s'effectuent en même temps que celles des gonadotrophines mais sur des sites d'injection différents et les deux spécialités ne doivent pas être mélangées dans la même seringue.

Le délai entre la dernière injection d'analogue de la GnRH et celle de déclenchement de l'ovulation ne doit pas dépasser 30 heures, au risque qu'une ovulation prématurée se produise et remette en cause le protocole. Dans le cas ou l'injection de l'analogue se fait dans la matinée, il faut donc également l'injecter le matin le jour de l'injection de l'inducteur de l'ovulation. Si c'est le soir, comme cela est fait dans la grande majorité des cas, la dernière injection aura lieu la veille de l'injection de gonadotrophine chorionique.

2. Gonadotrophines humaines.

Les gonadotrophines humaines s'injectent le soir à heures régulières pour permettre de faire les contrôles sanguins le matin et d'ajuster le soir si besoin le dosage du traitement. Leur administration s'effectue jusqu'à la veille au soir du jour de l'induction de l'ovulation (jusqu'au jour ou un nombre suffisant de follicules de taille adéquate est obtenu).

3. Gonadotrophines Chorioniques.

Les gonadotrophines chorioniques doivent être injectées 24 heures après la dernière injection de gonadotrophines, aucune injection ne devant être réalisée le même jour. Dans le cas d'une FIV ou FIV-ICSI, la date et l'heure d'injection doivent être impérativement respectées (+/- 30 min) car elles sont fixées en fonction de l'heure de passage prévu au bloc opératoire. La date et l'horaire précis d'injection seront déterminés en fonction du monitoring ovarien, de façon à effectuer la ponction des ovocytes précisément 36 heures après l'injection de gonadotrophine chorionique.

En cas de rupture d'Ovitrelle®, le pharmacien peut délivrer exceptionnellement, avec accord du spécialiste, 2 ampoules de Gonadotrophine chorionique Endo® en 5 000 UI (Ovitrelle

=6000UI).

4. Effets indésirables.

Afin d'éviter les réactions douloureuses et les fuites au point d'injection, il est conseillé d'administrer lentement le produit et de varier le site d'injection à chaque administration. Il est cependant possible de voir apparaître des ecchymoses, des douleurs, des rougeurs ainsi que des démangeaisons. Ces effets indésirables sont généralement légers et transitoires. Il est conseiller dans ce cas d'appliquer des glaçons, placés dans un gant, sur la zone concernée.

Le SHO qui se manifeste par des douleurs abdominales, un malaise général, des nausées ou diarrhées, nécessite l'arrêt du cycle de stimulation et une hospitalisation pour les formes les plus graves.

La somnolence induit par la progestérone impose de la part de la patiente la prudence en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

Le pharmacien doit être vigilant également chez les patientes allergiques aux arachides. En effet, l'huile d'arachide, excipient à effet notoire, est présent dans la composition des capsules molles génériques de progestérone.

F. Tableaux récapitulatif des principaux traitements de l'AMP.

DCI	Spécialités	Dosage	Forme	Conservation	Aiguilles + seringues	Voie d'administration / Remarque
Agoniste de la GnRH						
Triptoréline	**Decapeptyl®**	**0,1 mg** Boite de 7	Flacon en poudre + ampoule de solvant	Température ambiante **(< 25 °C)** Utiliser immédiatement après reconstitution	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20 G) + aiguilles pour l'injection sous cutanée (24-25G)	Sous-cutanée
	Decapeptyl LP®	**3 mg** Boite de 1	Flacon en poudre + ampoule de solvant			Intramusculaire
Nafaréline	**Synarel®**	**0,2 mg** 60 doses	Flacon dose	Température ambiante **(< 25 °C)**		Voie nasale A utiliser même en cas de rhume. Si décongestionnant nasal pendant le traitement le prendre au moins 30 min après Synarel

Antagoniste de la GnRH						
Cetrorelix	**Cetrotide®**	**0,25 mg** Boite de 1	Flacon poudre + Seringue pré-remplie de solvant	Température ambiante **(< 25 °C)** Utiliser immédiatement après reconstitution		Sous-cutanée
Ganirelix	**Orgalutran®**	**0,25 mg** Boite de 1 ou 5	Seringue pré-remplie	Température ambiante **(< 25 °C)**		Sous-cutanée
Gonadotrophine chorionique						
Gonadotrophine chorionique	**Gonadotrophine Chorionique Endo®**	**1500 UI** Boite de 3 **5000 UI** Boite de 1	Ampoule poudre + ampoule de solvant	Température ambiante **(< 25 °C)**	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20G) + aiguilles pour l'injection intra musculaire (21-22 G)	Intramusculaire Injecter 24 h après la dernière injection de gonadotrophines. Aucune injection ne doit être réalisée le jour même.
Choriogonadotrophine alfa	**Ovitrelle®**	**250 µg** Boite de 1	Stylo pré-remplie	Réfrigérateur **entre 2 et 8°C**		Sous cutanée Ovitrelle (=6000UI) Injecter 24 heures après la dernière injection de gonadotrophines. Aucune injection ne doit être réalisée le jour même.

Gonadotrophine Humaine						
FSH						
Follitropine alfa	**Gonal-F®**	**75 UI** Boite de 1	Flacon poudre + seringue pré-remplie solvant	Température ambiante **(< 25 °C)** Utiliser immédiatement après reconstitution	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20 G) + aiguilles pour l'injection sous cutanée (24-25G)	Sous-cutanée possibilité de dissoudre dans 1 ml de solvant jusqu'à 3 flacons de poudre
		1050 UI Boite de 1		**Avant reconstitution** Température ambiante **(< 25 °C)** **Après reconstitution** Se conserve 28 j à température ambiante **(< 25 °C)**		Sous-cutanée
		300 UI **450 UI** **900UI** Boite de 1	stylo pré-rempli	**Avant utilisation** **Entre 2 et 8°C** ou température ambiante **(< 25 °C)** pendant 3 mois **Après utilisation** **Entre 2 et 8°C** ou température ambiante **(< 25 °C)** pendant 28j		Sous-cutanée L'aiguille doit être changée à chaque utilisation.

	Ovaleap®	**300 UI** **450 UI** **900 UI** Boite de 1	Cartouche	**Avant utilisation** **Entre 2 et 8°C** **Après utilisation** **Entre 2 et 8°C** ou température **< 25 °C** pendant 28 j dans le stylo		Sous-cutanée S'administre avec le stylo Ovaleap Pen®.
	Bemfola®	**75 UI** **150 UI** **225 UI** **300 UI** **450 UI** Boite de 1	Stylo pré-remplie	**Avant utilisation** **Entre 2 et 8°C** ou température ambiante **(< 25 °C)** pendant 3 mois **Après utilisation** **Entre 2 et 8°C** ou température ambiante **(< 25 °C)** pendant 28j		Sous-cutanée L'aiguille doit être changée à chaque utilisation.
Follitropine beta	**Puregon®**	**50 UI** **75UI** Boite de 5	Flacon liquide	Température ambiante **(< 25 °C)** Utiliser immédiatement après reconstitution	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20 G) + aiguilles pour l'injection sous cutanée (24-25G) ou aiguilles pour l'injection intra musculaire (21-22 G)	Sous-cutanée ou intramusculaire

		300 UI **600 UI** **900 UI** Boite de 1	Cartouche	**Avant utilisation** **Entre 2 et 8°C** ou température ambiante **(< 25 °C)** pendant 3 mois **Après utilisation** **Entre 2 et 8°C** ou température ambiante **(< 25 °C)** pendant 28j		Sous-cutanée S'administre avec le Puregon Pen®
Urofollitropine	**Fostimonkit®**	**75 UI** **150 UI** **225 UI** **300 UI** Boite de 1 ou 5	Flacon poudre + seringue solvant	Température ambiante **(< 25 °C)**		Sous-cutanée Possibilité de dissoudre dans 1 ml de solvant un maximum de 6 flacons de 75 UI, 3 flacons de 150 UI et 2 flacons de 225 UI.
Corifollitropine	**Elonva®**	**100 UI** **150 UI** Boite de 1	Seringue pré-remplie	**Entre 2 et 8°C** ou à une température **inférieure à 25°C** 1 mois.		Sous-cutanée

LH						
Lutropine	**Luveris®**	**75 UI** Boite de 1 ou 3	Flacon poudre + flacon solvant	Température ambiante **(< 25 °C)** Utiliser immédiatement après reconstitution	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20 G) + aiguilles pour l'injection sous cutanée (24-25G)	Sous-cutanée Possibilité de dissoudre dans 1 ml de solvant jusqu'à 3 flacons de poudre **La reconstitution de Luveris** peut être ajouté au Gonal 75 dans la même injection
FSH + LH						
Follitropine alfa + Lutropine alfa	**Pergoveris®**	**150 UI/75 UI** Boite de 1 ou 10	Flacon poudre + flacon solvant	Conserver le produit à température ambiante **(< 25 °C)** Utiliser immédiatement après reconstitution	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20 G) + aiguilles pour l'injection sous cutanée (24-25 G)	Sous-cutanée **La reconstitution de Pergoveris** peut être ajouté au Gonal 75 dans la même injection
Menotropine	**Menopur®**	**75 UI** Boite de 5	Flacon poudre + ampoule de solvant	Température ambiante **(< 25 °C)** Utiliser immédiatement après reconstitution	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20 G) + aiguilles pour l'injection sous cutanée (24-25G) ou aiguilles pour l'injection intra musculaire (21-22 G)	Sous-cutanée ou intramusculaire possibilité de dissoudre dans 1 ml de solvant jusqu'à 3 flacons de poudre

		600 UI Boite de 1	Flacon poudre + seringue de solvant	**Avant reconstitution** **Entre 2 et 8°C** **Après reconstitution** **Entre 2 et 8°C** ou température **< 25 °C** pendant 28 j		Sous-cutanée Le conditionnement contient 9 seringues pour injection munies d'aiguilles et graduées en unités FSH/LH
Menotropine + hCG	**Fertistartkit®**	**75 UI** Boite de 5 ou 10 **150 UI** Boite de 1 ou 5	Flacons de poudre + solvant en seringues pré-remplies	Température **< 25 °C**		Sous-cutanée ou intramusculaire
Antiestrogène						
Clomifène	**Clomid®**	**50 mg** Boite de 5	Comprimé	Température **< 25 °C**		Orale vérifier que le traitement ne dépasse 9 mois de traitement au jour de la délivrance.

Progestérone						
Progestérone	**Progiron®**	**25 mg** Boite de 7	Flacon de solution	température **< 25 °C**	seringues de 2 ml + aiguilles pour la reconstitution (18-20 G) + aiguilles pour l'injection sous cutanée (24-25 G) ou aiguilles pour l'injection intra musculaire (21-22 G)	Sous-cutané ou intramusculaire
	Crinone®	**80 mg/g** Boite de 15 à usage unique	Gel vaginal Avec applicateur	Température **< 25 °C**		Vaginale Ne doit pas être administré en même temps que d'autres traitements par voie vaginale

Conclusion

Malgré de nombreuses avancées en AMP, des couples verront leur projet de devenir parents ne pas aboutir. Ainsi certains d'entre eux se dirigeront vers d'autres méthodes pour mener à terme leur projet de fonder une famille avec notamment l'adoption, la grossesse pour autrui (GPA) à l'étranger ou encore réitéré d'autres tentatives en AMP à l'étranger.

Une partie des échecs est directement imputable à un taux d'implantation moyen, lors de transfert d'embryons (recensé sur la base de 60 000 tentatives annuelles de FIV/ICSI) se situant aux alentours de 15 à 20% (rapport de l'agence de biomédecine 2007-2010). L'espace de progrès est donc considérable. Or la démarche la plus prometteuse pour améliorer le succès des techniques d'AMP est sans doute à l'heure actuelle l'amélioration du potentiel de réceptivité utérine en corrigeant et /ou en optimisant la synchronisation de celui-ci avec l'embryon dans l'espoir de voir les taux d'implantation augmentés.

Sans nul doutela réussite passe également par le travail en collaboration des différents professionnels de santé : les biologistes, les gynécologues, les infirmiers, les techniciens de laboratoire mais aussi les pharmaciens du fait de la place centrale qu'occupe le médicament dans les protocoles d'AMP. Il est indispensable que les officinaux prennent conscience de l'importance de la formation continue afin d'améliorer leur compétence et de ne pas se retrouver démuni face à cette patientèle de plus en plus nombreuses.

Bibliographie

(1) Marieb Elaine N. Anatomie et Physiologie Humaine. 6ème édition- Paris, Pearson Education France, 2005.

(2) Pellestor F. Histologie des appareils génitaux féminins. http://www.med.univ-montp1.fr/Enseignement/cycle_1/PCEM2/modintegres/MI5_genetique/ressources_locales_MI5/Reproduction/MI5_reproduction_histologie_fem ale.pdf

(3) Faure A-K. Ovogénèse, folliculogénèse, fécondation. http://www.uvp5.univ-paris5.fr/WIKINU/docvideos/Grenoble_1011/faure_anne_karen/faure_anne_karen_p02/faure_ann e_karen_p02.pdf

(4) Plouchart JM, Lopes M. Biologie de la reproduction cahier 1, Analyse du sperme en première intention. Edition fivfrance 2016.

(5) Sharpe RM, Fraser HM, Brougham MF, et al. Role of the neonatal period of pituitary-testicular activity in germ cell proliferation and differenciation in the mate testis. Hum Reprod 2003 ;18 :2110-7.

(6) Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals :seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal.Physiol Rev 1972 ;52 :198-235.

(7) Mruk DD, Cheng CY. The mammalian blood-testis barrier :its biology and regulation. Endocr Rev 2015 ; 36 : 594-91.

(8) Caires K, Broady J, McLean D. Maintaining the male germline : regulation of spermatogonial stem cells. J Endocrinol 2010 ; 205 : 133-45.

(9) Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, et al. Spermatogenesis. Hum Reprod 1998 ; 13 :1-8.

(10) Sofikitis N, Giotitas N, Tsounapil P, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol 2008 ; 109 :323-30.

(11) Guide d'initiation aux techniques de l'Assistance Médicale à la procréation (AMP). Brochure MSD. Edition 2013.

(12) Le Moniteur des Pharmacies-Formation, L'assistance médicale à la procréation. Cahier 2 n°2908 Décembre 2011.

(13) Chiarelli AM, Marret LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for chilhooh cancer. Epidemiology 2000 ; 11 : 161-6.

(14) Institut National du Cancer ; Conséquences des traitements des cancers et prévention de la fertilité Etat des connaissances et propositions. Agence de la Biomedecine, Brochure.

(15) Institut National du cancer. Comprendre la chimiothérapie. Brochure ; Edition 2008.

(16) Barton JR, Sibai AJ, Istwan NB, et al. Spontaneously conceived pregnancy after 40 : influence of age and obesity on outcome. Am J Perinatal 2014 ; 31 : 795-8.

(17) Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. Fertil Steril 2014 ; 102 : 183-91.

(18) Elliot EJ. Fetal alcohol spectrum disorders in Australia-the future is prevention. Public Health Res Pract 2015 ; 25.

(19) Ferte-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barriere P, Dewailly D. Evaluation of the ovarian reserve. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010 ; 39 : S27-33.

(20) Broekmans FJ, Kwee J, Hendricks DJ, et al. A systematic review of testis predicting ovarian reserve and IVF outcome. Reprod Update 2006 ; 12 : 685-718.

(21) Torre A, PoulyJL, Wainer B. Anatomic evaluation of the female of the infertile couple. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010 ; 39 : S34-44.

(22) Test post coîtal-TPC ou test de Huhner. www.fivfrance.com/page_huhner.html.

(23) Yazbeck C, Le Tohic A, Koskas M, Madelenat P. Diagnostic laparoscopy in current fertility practice : Gynecol Obstet Fertil 2010 ; 38 : 424-7.

(24) Pundir J, Pundir V, Omanwa K, et al. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle : a systematic rewiew and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2014 ; 28 : 151-61.

(25) Belloc S, Hazout A, Zini A, et al. How to overcome male infertility after 40 : influence of paternal age on fertility. Maturitas 2014 ; 78 :22-9.

(26) Zenges MT. Smoking and reproduction : gene damage to human gametes and embryos. Hum Reprod Update 2000 ; 6 : 122-31.

(27) Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. Fertil Steril 2005 ; 84 : 919-24.

(28) Exploration de la fonction de reproduction. Versant masculin. Cahier de formation de biologie médicale ; 2009 n°42.

(29) Freour T, Delvigne A, BarriereP. Evaluation of the male of the infertile couple. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2010 ; 39 : S45-52.

(30) Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male Infertility : The role of imaging in diagnostis and management. Brit J Radiodol 2012 ; 85 :559-68.

(31) Tuttelmann F, Gromoll J, Kliesch S . Genetics in male infertility. Urologe 2008 ; 47 : 1561-7.

(32) Tuttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of klinefelter's syndrome. Mol Hum Reprod 2010 ; 16 : 386-95.

(33) Plouchart JM, Lopes M. Fecondation in vitro et techniques associées. Edition fivfrance 2016.

(34) Mcnatty Kp, Hillier SG, van den Boogaard AM, et al. Follicular developpement during the lueal phase of the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1983 ; 56 : 1022-31.

(35) Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, et al. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transferts. Hum Reprod 2001 ; 16 : 1115-9.

(36) Capalbo A, Bono S, Spizzichino L, et al. Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and trophoblast : insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. Hum Reprod 2013 ; 28 :509-18.

(37) Neveu S, Hedon B, Bringer J, et al. Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropin for in viro fertilization. Fertil Steril 1987 ; 47 : 639-43.

(38) Meldrum DR. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. Obstet Gynecol Surv 1989 ; 44 : 314-6.

(39) Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, et al. Reproductive aging : accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1038-45.

(40) Jones GS, De Moraes Ruehsen M, Johanson AJ, et al. Elucidation of normal ovarian physiology by exogenous gonadotropin stimulation following steroid pituitary suppression. Fertil Steril 1969 ; 20 :14-34.

(41) Pujol-Amat P, Urgell-Roca JM, Maroquez-Ramirez M. The ovarian response to gonadotropihins after administration of an oral contraceptive. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1971 ; 78 : 261-5.

(42) Gonen Y, Jacobson W, Casper RF. Gonadotropin suppression with oral contracptives before in vitro fertilization. Fertil Steril 1990 ; 53 : 282-7.

(43) Andersen CY, Andersen KV. Improving the luteal phase after ovarian stimulation : reviewing new options. Reproductive Biomedecine Online 2014 ; 28 : 552-9.

(44) Balasch J, Creus M, Fabregues F, et al. Hormonal profiles in successful implantation in IVF-ET after combined GnRH agonist/ gonadotropin treatment for superovulation and hCG luteal support. Gynecol Endocrinol 1995 ; 9 : 51-8.

(45) Simoncini T, Caruso A, Giretti MS. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. Fertil Steril 2006 ; 86 : 1235-42.

(46) Sladek SM, Magness RR, Comrad KP. Nitric oxide and pregnancy. Am J Physiol 1997 ; 272 : R441-63.

(47) De Ziegler D, seidler L, Scharer E, Bouchard P. Non-oral administration of progesterone : experiences and possibilities of the transvaginal route. Schweiz Rundsch Med Prax 1995 ; 84 : 127-33.

(48) Messinis IE, Bergh T, Wide L. The importance of human chorionic gonadotropin support of the corpus luteum during human gonadotropin therapy in women with anovulatory infertility. Fertil Steril 1988 ; 50 : 31-5.

(49) Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments ; Dorosz, 32ème édition ; Maloine, 2013.

(50) Le moniteur des pharmacies- Actualité. Nouveaux médicaments- Ovaleap. Cahier 1, n°3130, 2016.

(51) Le moniteur des pharmacies- Actualité. Nouveaux médicaments- Bemfola. Cahier 1, n°3082, 2015.

(52) Le moniteur des pharmacies- Actualité. Nouveaux médicaments- Elonva. Cahier 1, n°3025, 2014.

(53) Le moniteur des pharmacies- Actualité. Nouveaux médicaments- Fertistartkit. Cahier 1, n°3132, 2016.

(54) Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 403-6.

(55) Van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, et al. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 10.

(56) Connell M, Szatkowski J, Terry N, et al. Timing luteal support in assisted reproductive technology : a systematic rewiew. Fertil Steril 2015 ; 103 : 939-46.

(57) Le moniteur des pharmacies- Actualité. Nouveaux médicaments- Crinone. Cahier 1, n°3099, 2015.

(58) Nardo L, El-Toukhy T, Stewart J, et al. British Fertility Society Policy and Practice Committee : adjuvants in IVF : evidence for good clinical practice. Human Fertil (Camb) 2014 ; 18 : 2-15.

(59) Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, et al. Heparin for assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev 2013 ;8.

(60) Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014 ;11.

(61) Ben Maamar, M. et al. Ibuprofen results in alterations of human fetal testis development. Scientific Report 7, 2017 ; 4418.

CAPET, Hugues

INFERTILITE : PRISE EN CHARGE EN OFFICINE

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2017

Mots clefs : Infertilité, Aide Médicale à la Procréation, Insémination intra-utérine, Fécondation in vitro, Fécondation in vitro avec micro-injection, Gonadotrophines, Azoospermie, Syndrome des ovaires polykystiques.

RESUME

Les patients infertiles côtoient de plus en plus les comptoirs des officines puisque l'infertilité concerne environ un couple sur six en France. De multiples étiologies sont en causes et touchent aussi bien l'homme que la femme. Elles sont recherchées par une exploration approfondie, indiquées lors de la première consultation médicale auprès du spécialiste. En dehors des causes endocriniennes, les causes les plus fréquentes sont chez l'homme les anomalies du spermogramme et chez la femme les pathologies tubaires. L'étiologie retrouvée permet d'orienter la prise en charge du patient où le traitement médicamenteux occupe une place centrale. Cette thèse intéressera aussi bien les étudiants en pharmacie que les pharmaciens diplômés désireux de compléter leurs compétences en reprenant les différentes causes d'infertilité après un rappel physiologique de la reproduction humaine, puis en s'appuyant sur les techniques d'AMP et surtout en insistant sur les traitements utilisés actuellement ainsi que les conseils associés à leurs délivrances.

JURY :

Président et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

Membres : Madame Nadia EZZARZOURI, Docteur en pharmacie

Monsieur Youssef YOUNES, Docteur en pharmacie